

EXPERIENTIA



REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
 MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
 RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
 MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:

A.v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
 Bern Zürich Genève

Redactor: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG · BASEL 10
 SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. III - Fasc. 5

15. V. 1947

Fr. 2.—

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

F. SCHEMINZKY: Elektrische Betäubung und elektrische Narkose 169 O. HOFFMANN-OSTENHOF: Die Biochemie der Chinone (Schluß) 176

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief reports

- F. W. P. GÖTZ: Zum Nordlichtspektrum des 17. April 1947 185
 E. BRANDENBERGER, F. DE QUERVAIN und H. R. SCHINZ:
 Zur Frage der Natur der Ablagerungen in den Gichtknoten 185
 CH. MEYSTRE und A. WETTSTEIN: Seitenkettenabbau von Gal-
 lensäuren direkt zu Ketolen vom Typus der Nebennieren-
 rinden-Hormone 185
 E. LEDERER und D. MERCIER: Obtention d'un dérivé du sclaréol
 à partir de l'ambréine 188
 A. LAMBRECHTS, A. NIZET et EL KHADY: Sulfamidés et granu-
 lations de Heinz 189
 M. LOURAU et G. MARINONE: Action de l'acide folique sur
 l'hématopoïèse chez l'animal normal 190
 A. ENGSTRÖM und B. LINDSTRÖM: Histochemical analysis by
 X-rays of long wavelengths 191
 M. GABE et L. ARVY: Les effets de l'autotransplantation pré-
 portale de la thyroïde chez la Rate 193
 S. MOESCHLIN: Wirkungsmechanismus des Urethans bei Leuk-
 ämien 195
 R. VENDRELY: La libération des deux acides nucléiques au
 cours de l'autolyse des bactéries et sa signification 196
 J. LEURQUIN: Essais de solubilisation et de détoxification de la
 Tyrothricine 198
 P. COTTET: Le benzopyrène, fluorochrome vital pour les cellules
 épidermiques d'*Allium cepa* 199
 H. BLOCH, H. ERLENMEYER und EM. SUTER: Zur Austestung
 von Wachstumsinhibitoren für Tuberkelbazillen *in vitro* 199
 G. BARAC: Sur le mécanisme de l'oligurie du Chien brûlé 200
 E. GÄUMANN, S. ROTH und L. ETTLINGER, PL. A. PLATTNER und
 U. NAGER: Enniatin, ein neues, gegen Mykobakterien wirk-
 sames Antibiotikum 202
 P. MARQUARDT: Über eine Arbeitstheorie zu den Beziehungen
 zwischen dem Stadium einer Infektionskrankheit und der
 Höhe des Cholesterinspiegels im Blut 203
 A. RUTISHAUSER: Untersuchungen über die Genetik der Apo-
 sporie bei pseudogamen Potentillen 204
 S. DIJKGRAAF: Über die Reizung des Fernstastsinns bei Fischen
 und Amphibien 206
 A. ENGSTRÖM: Qualitative microchemical analysis by micro-
 radiography with fluorescent screen (Pro Laboratorio) 208

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

- A Botanist in Southern Africa. By John Hutchinson (P. R.
 Cawthorn Ltd., London 1946) (Ref. W. Vischer) 209
 Die Entdeckung Europas durch die Griechen. Von Martin Ninck
 (Verlag Benno Schwabe, Basel 1945) (Ref. F. Nußbaum) 210
 Technological and Physical Investigations on Natural and
 Synthetic Rubbers. By A. J. Wildschut (Elsevier Publish-
 ing Company, Inc., New York/Amsterdam 1946) (Ref.
 R. Borth) 210

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Das Ungarische Biologische Forschungsinstitut in Tihany am Balaton - UNESCO - Meetings and Congresses in July 1947 - Corrigendum 211/212

«Experientia» pubblica:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de *brèves communications*;
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées*.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni*
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch *Besprechung neuerschienenen Bücher*, durch Referate über *Kongresse und Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports*;
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

E X P E R .

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an fr. 20.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 24.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: $\frac{1}{4}$ page fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ page fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhäuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Das Jahresabonnement kostet in der Schweiz Fr. 20.—; im Ausland Fr. 24.—. Preise in Schweizer Währung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5×21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ Seite Fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo è di fr. 20.— per la Svizzera; all'estero fr. 24.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5×21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: $\frac{1}{4}$ pag. fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ pag. fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Svizzera.

Casa editrice Birkhäuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.—, by annual subscription by inland-mail fr. 20.—; other countries fr. 24.—. Prices in Swiss currency. All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.

The authors receive, on request, 100 reprints 14,5×21 cm without cover free of charge.

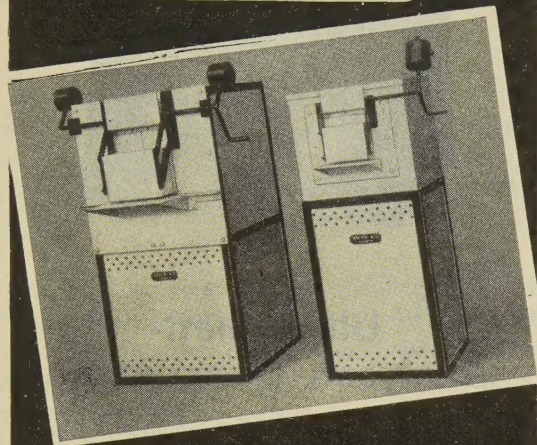
For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: $\frac{1}{4}$ page fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ page fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

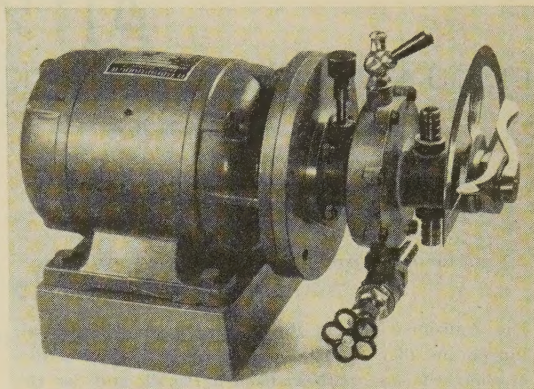
Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Salvis



ELEKTRISCHE INDUSTRIEÖFEN
SALVIS AG. LUZERN
FABRIK ELEKTR. APPARATE



Turbo-Emulgiermaschine KBC

Diese patentierte Neukonstruktion zeichnet sich durch ihre gedrungene Bauweise aus.

Sie ist mit dem Motor direkt gekuppelt; das Laufrad, wie auch die Schlikanen des Gehäuses sind so ausgebildet, daß die zu emulgierenden Flüssigkeiten sehr kräftig durchgemischt werden.

Die Dosierung der zu emulgierenden Flüssigkeiten erfolgt durch Einstellen von 2 zentrisch angeordneten Regulierhähnen, die mit einer großen Skala versehen sind.

Geringer Kraftbedarf – 1,25 PS, Ausführung in Bronze oder rostfreiem Stahl.

KOEHLER, BOSSHARDT & CIE.
BASEL 19

HELVETICA PHYSICA ACTA

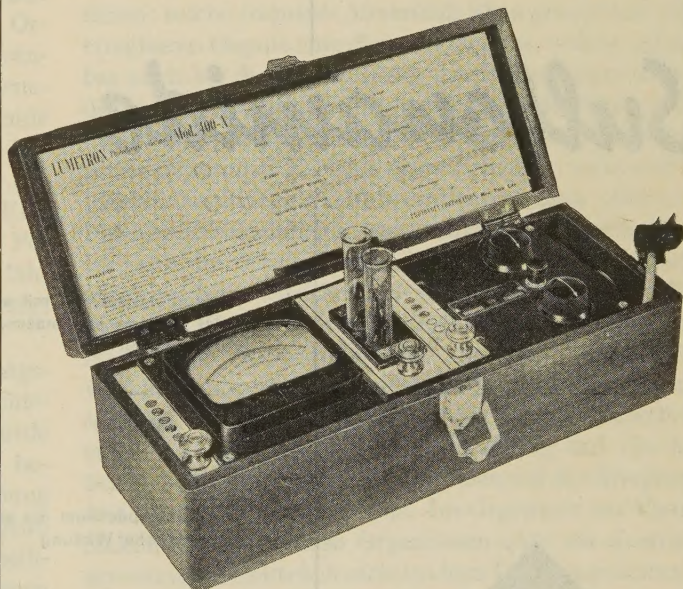
Jährlich 6 bis 8 Hefte

Abonnementspreis:

Schweiz Fr. 28.-, Ausland Fr. 34.-

Die « Helvetica physica acta » sind das offizielle Organ der Schweiz. physikalischen Gesellschaft. Sie enthalten weitaus den größten Teil aller in der Schweiz oder von Schweizern im Ausland veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten aus allen Gebieten der Physik, sowohl experimentelle als auch theoretische Untersuchungen. Die Arbeiten erscheinen in den schweizerischen Landessprachen. – Für Mitglieder der Schweiz. physikalischen Gesellschaft ist der Abonnementspreis in der Schweiz Fr. 18.50, im Ausland Fr. 24.-.

VERLAG BIRKHÄUSER AG.
BASEL



Colorimètre clinique photoélectrique

Résultats précis - Facile à manipuler

Fidélité permanente - Voltage stabilisé

STRÜBIN & CO.
OPTIK - PHOTO - KINO

Gerbergasse 25, Basel Tel. (061) 4 46 00

ELEMENTE DER MATHEMATIK

Revue de mathématiques élémentaires
Rivista di matematica elementare
Zeitschrift zur Pflege der Mathematik und zur
Förderung des mathematisch-physikalischen Unterrichts

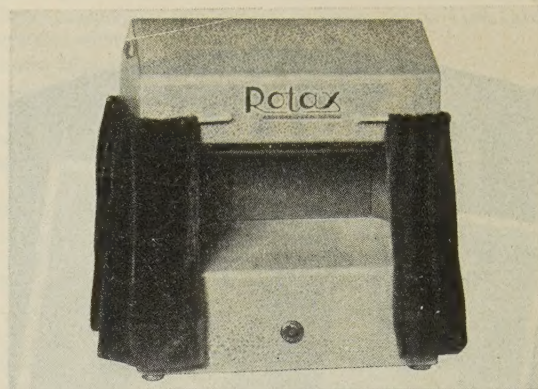
Organ für den Verein Schweizerischer Mathematiklehrer

Die Zeitschrift hat in ihrem Arbeitsbereich Abhandlungen aus allen Gebieten der reinen und angewandten Mathematik, der mathematischen Physik und der Geschichte der Mathematik aufgenommen, die für ein breiteres Publikum von allgemeinem Interesse sind. Sie versucht, durch Forschungsberichte und Literaturübersichten die Verbindung zwischen der Schulmathematik und der wissenschaftlichen Forschung aufrechtzuerhalten. Die zahlreichen Aufgaben, für die eine besondere Rubrik reserviert wurde, sollen dem Lehrer mannigfache Hinweise für den Unterricht geben.

Abonnementspreis für jährlich 6 Hefte
im Umfang von je 16 Seiten Fr. 6.— (Ausland Fr. 9.—)
Einzelnummer Fr. 1.50

Abonnementsbestellungen durch jede Buchhandlung oder
beim

VERLAG BIRKHÄUSER · BASEL



Ultraviolett- Analysen-Quarzlampe

für rasche und genaue Untersuchungen auf den
Gebieten der Lebensmittelkontrolle, Textilfärberei,
Gerberei, Gummi, Lackfarben, Edelsteine etc.

Verlangen Sie Offerte

CARL KIRCHNER AG., BERN

Freiestraße 12

Telephon (031) 2 45 97

Sulfonamide

kassenzulässig



SCHAFFHAUSEN

Chemotherapeutikum mit opti-
maler Wirkung und maximaler
Verträglichkeit

DIAZIL

Chemotherapeutikum mit stark
antipyretischer Wirkung

HAPTOCIL

Spezifikum gegen enterale In-
fektionen

GUANICIL

Elektrische Betäubung und elektrische Narkose

Von FERDINAND SCHEMINZKY, Innsbruck¹

I.

Unter Narkose versteht man im allgemeinen einen durch chemische Stoffe hervorgebrachten reversiblen Zustand verminderten oder aufgehobenen Reaktionsvermögens der lebenden Substanz; die Stärke der Lähmung steht zur Konzentration des angewandten Mittels in Beziehung und die Lähmung verschwindet – falls gewisse Grenzkonzentrationen nicht überschritten wurden – wieder mit der Entfernung, Ausscheidung oder Zerstörung des narkotisierenden Stoffes. Der chemischen Narkose ähnliche Lähmungszustände können allerdings auch durch physikalische Agenzien, wie Wärme, Druck oder elektrischer Strom, hervorgebracht werden, für welche Zustände sich gleichfalls der Ausdruck «Narkose» eingebürgert hat.

Die Kennzeichen der *chemischen* Narkose sind unter anderen: Wirkung auf jede Art der lebenden Substanz (sogar auf gewisse, die Lebensvorgänge nachahmende Modelle); abgestufte Wirkung auf die einzelnen Organe bei Metazoen (vor allem auf das Zentralnervensystem, in diesem wieder vorwiegend auf phylogenetisch jüngere Bildungen); anregende bzw. erregende Wirkung in kleinen Dosen (Exzitationsstadium), schädigende oder tötende Wirkung in großen; Beschränkung der Lähmungsdauer auf die Dauer der Einwirkung des chemischen Stoffes; Addition bzw. Potenzierung bei gleichzeitiger Einwirkung *mehrerer* lähmender Stoffe in an sich unterschwelliger Dosierung; Antagonismus zu zentral-erregenden Mitteln.

Zur Herbeiführung narkoseähnlicher Lähmungszustände mittels des *elektrischen Stromes* sind verschiedene Stromarten geeignet. Am frühesten (1875) wurde Unbeweglichkeit bei Fischen mit *Gleichstrom* beobachtet (MACH²); 1882 beschrieb ARAYA³ Betäubung bei Fröschen, verschiedenen Säugetieren und beim Menschen mittels *faradischer Ströme* (von einem medizinischen Induktorium), 1900 führte LEDUC⁴ einen «elektrischen Schlaf» an Säugetieren und auch an Menschen mit besonderen *zerhackten Gleichströmen* (Rechteckstöße von je 10 msec Dauer mit der Frequenz

100 je sec) durch, 1902 zog BOCKELMANN¹ den *sinusförmigen Wechselstrom* für die Betäubung von Schlachtieren heran, 1934 benützten CLARK und WALL² den *pulsierenden Gleichstrom* (aus Wechselstrom durch Gleichrichtung jedoch ohne Glättung erzeugt) zur Herbeiführung von Lähmungszuständen bei Kaninchen und Katzen.

«Elektronarkose» scheint demnach mit ganz verschiedenen Stromarten auslösbar zu sein; wie die folgende Darstellung ergibt, ist jedoch das Erscheinungsbild jeweils auch verschieden. Die angeführten Stromarten lassen sich nun zwanglos in zwei natürliche Gruppen scheiden, wodurch die Übersichtlichkeit der Befunde gewinnt. Auf der einen Seite stehen der faradische, der Wechsel- und LEDUC-Strom sowie der pulsierende Gleichstrom, welche unabhängig von ihrer Kurvenform als gemeinsame Eigenschaft den Aufbau aus schnell aufeinanderfolgenden Einzelimpulsen besitzen; solche *frequente Stromstöße* üben primär auf alle erregbaren Organe eine *Reizwirkung* aus, welche offenbar auch bei der Entwicklung des Betäubungszustandes eine Rolle spielen muß. Auf der anderen Seite steht der *konstante Gleichstrom*, der im allgemeinen während seines dauernden Fließens *keine* Erregung verursacht, jedoch die Erregbarkeit beeinflussen kann (elektrotonische Erscheinungen, vgl. weiter unten); außerdem ist auch die *Stromrichtung im Körper* des Versuchsobjektes beim Gleichstrom von entscheidender Bedeutung. Es ist daher zweckmäßig, die Wirkung der frequenten Stromstöße und die des konstanten Gleichstromes getrennt zu behandeln. In einem sind aber alle Stromarten gleich: sie entfalten hinsichtlich einer Lähmung *keine* Allgemeinwirkung auf die lebende Substanz, sondern beeinflussen *nur die Erregbarkeit des Zentralnervensystems*. Im Gegensatz zur Pharmakonarkose sind also Organismen *ohne ein Zentralnervensystem* elektrisch *nicht* in einen Lähmungszustand zu versetzen.

II.

Säugetiere und Menschen verfallen bei Durchleitung *frequenter Stromstöße* durch ihren Körper zunächst in einen mehr oder weniger an einen epilep-

¹ Physiologisches Institut der Universität in Innsbruck (Österreich).

² E. MACH, Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen, Leipzig 1875.

³ I. ARAYA, III. off. République du Chili, 12 juin 1882.

⁴ St. LEDUC, Ann. d'Electro-Biol., mars-avril 1900.

¹ C. BOCKELMANN, Z. Fleisch- u. Milchhygiene 12, 132 (1902).

² G. A. CLARK und T. F. WALL, Quart. J. exper. Phys. 24, 85 (1934).

tischen Anfall erinnernden Zustand. Es treten allerlei Erregungserscheinungen, Ausstoßen von Lauten sowie tonische und klonische Muskelkrämpfe auf, die je nach der Stromstärke mehr oder weniger lange anhalten. Die Muskulatur bleibt weiterhin gespannt, besonders die der Bauchdecken, es zeigen sich sehr häufig auch fibrilläre Muskelzuckungen, die Reflexe können bei verkürzter Reflexzeit verstärkt sein, der Puls kann Unregelmäßigkeiten zeigen, die Atmung ist manchmal verlangsamt oder beschleunigt oder vom Typ der Preßatmung, es tritt Blutdrucksturz oder auch Blutdrucksteigerung auf, die Haut wird mitunter zyanotisch, die Körpertemperatur kann steigen, Speichelfluß und Entleerung von Blase und Darm kommen zur Beobachtung. Das spezielle Erscheinungsbild ist abhängig von der Lage der Elektroden bzw. der durchströmten Körperregion, davon, ob ein stärkerer Strom kurze Zeit oder ein schwächerer lange Zeit eingewirkt hat, von der Kurvenform des Stromes, von der Art des Versuchsobjektes und auch davon, ob es sich um einen sonst unbeeinflussten oder bereits durch chemische Stoffe vornarkotisierten Organismus handelt. Die Kurvenform des Stromes spielt insofern eine Rolle, als beispielsweise der faradische Strom und auch der LEDUC-Strom aus einzelnen Impulsen mit größeren Pausen dazwischen bestehen, in welchen die gereizten Zentren sich wieder teilweise erholen können, während der sinusförmige Netzwechselstrom und auch der pulsierende Gleichstrom nach Zweiweg-Gleichrichtung pausenlos aneinander gereichte Impulse aufweisen. So sind nach v. NEERGAARD¹ auch bei Anwendung des zerhackten Gleichstromes nach LEDUC die Erscheinungen schwerer und die Versuchsobjekte stärker gefährdet, wenn die Impulsdauer auf Kosten der Pause verlängert wird. Auch die Form des Einzelimpulses ist nicht ganz gleichgültig, da nach den Untersuchungen der Schule von W. R. HESS² vor allem die Anstiegsteilheit und auch die Dauer des Einzelstromstoßes bestimmen, ob mehr die Zentren und Fasern des animalen oder die des vegetativen Nervensystems ansprechen.

Von diesen Einzelheiten aber unabhängig ergibt sich bei der Anwendung der frequenten Stromstöße, daß mit der Zeit die Erregungserscheinungen zurücktreten und einer Art von Betäubung Platz machen; ebenso tritt, insbesondere nach kurzdauernder Einwirkung stärkerer Ströme, *nach der Stromausschaltung* eine solche Betäubung auf, welche man als die eigentliche «Elektronarkose» bezeichnet. In dieser hat man sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen verschiedene operative Eingriffe versucht, ohne aber von der Qualität dieser «Narkose» befriedigt zu sein. Besser hat sich die elektrische Betäubung bei Schlachttieren bewährt³.

¹ K. v. NEERGAARD, Arch. klin. Chir. 122, 100 (1922).

² W. R. HESS, Arch. Psychiatrie 86, 287 (1928).

³ In der Schweiz hat vor 15 Jahren Dr. med. vet. J. UNGER als erster die Betäubung von Schlachttieren erprobt und das Verfahren auch im Schlachthof Basel eingeführt. Nach seiner freundlichen Mitteilung wurde inzwischen die Betäubungszange durch einen an

Ein Beispiel für die beiden Phasen der Stromwirkung – zuerst Erregung, dann Lähmung – zeigt Fig. 1 an Hand der Betäubung eines Schweines vor dem Stechen. Die Zuleitung des gewöhnlich dabei verwendeten Netzwechselstromes erfolgt mit Zangen, welche vom Schlächter an isolierenden Handgriffen gefaßt und mit

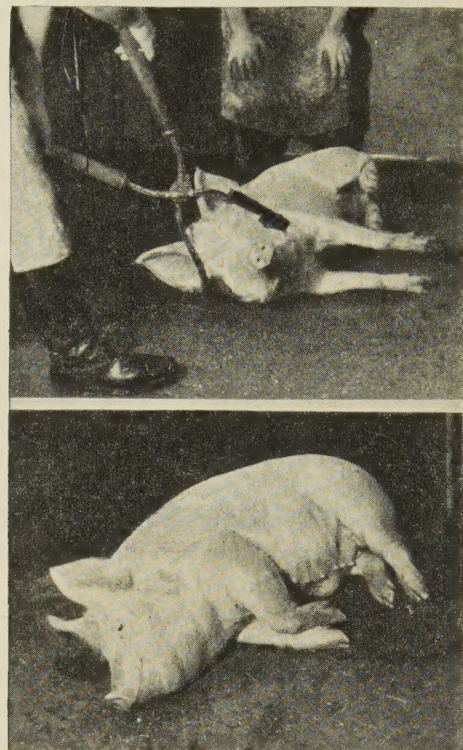


Fig. 1. Elektrische Betäubung von Schlachtvieh mit Wechselstrom.

Oben: Anlegen der Zange am Kopf, Umfallen des Tieres und Unbeweglichkeit durch allgemeine Muskelkrämpfe; die Vorderbeine sind meist in einem Streckkrampf, die Hinterbeine führen gewöhnlich Laufbewegungen aus.

Unten: Betäubungszustand nach der Stromunterbrechung.

ihren offenen Enden dem Tier zu beiden Seiten des Kopfes angedrückt werden; im Augenblick des Kontaktes bricht das Tier unter Krämpfen zusammen, wobei die Vorderbeine wie im oberen Teil der Fig. 1 meist in einen tonischen Streckkrampf geraten, die Hinter-

einer Rolle hängenden Holzfuß mit Metall- und Kunstschwamm-elektroden und Kontaktknopf ersetzt; nach Eintauchen der Elektroden in Salzlösung wird der bereits unter Spannung befindliche Apparat dem in einer sogenannten Schweinefalle, zwischen zwei Metallwänden hängenden Schwein für etwa fünf Sekunden auf Genick und Stirn gepreßt. Nach plötzlicher Muskelanspannung im ganzen Körper erfolgt wieder sofortiges Erschlaffen, oft mit Harnentleerung verbunden, nach Abheben des Gerätes und Auskippen des Schweines aus der Falle auf den Boden führt das Tier mit den Gliedmaßen noch einige Laufbewegungen aus, um nachher unbeweglich liegenzubleiben. In dieser Betäubungsphase fehlt jede Reaktion nach Stechen auf den sehr empfindlichen Kronenrand über den Kornklauen oder nach Berührung des Augapfels. Erfolgt keine Tötung des Tieres, so tritt nach etwa fünf Minuten Erwachen mit Aufstehen, Schütteln und Herummarschieren ein, so, als ob kein Schock ausgelöst worden wäre. Mit der gleichen Anordnung wurden im übrigen auch Kälber sowie mit einem auf der Stirn und den Hörnern befestigten Spezialgerät auch Großvieh erfolgreich betäubt.

beine aber klonische Krämpfe mit Laufbewegungen ausführen. Wird der Stromkreis kurze Zeit darauf durch Öffnen der Zange unterbrochen, so verschwinden die Erregungserscheinungen und das Tier verbleibt dann minutenlang in einem schlaffen Lähmungszustand (Fig. 1, unten), in welchem es ohne jedes Bewußtsein und ohne jede Empfindung gestochen werden kann.

Noch deutlicher lassen sich die beiden erwähnten Phasen verfolgen, wenn man, wie in den Versuchen meines Mitarbeiters Hoyos¹, etwa beim Frosch das Rückenmark jede Sekunde reizt und als Maß für die zentrale Erregbarkeit die vom Reiz ausgelösten Bewegungen eines Hinterbeines aufzeichnet; während der Registrierung wird dann das Zentralnervensystem kurzdauernd mit Wechselstrom (50 Hz) durchströmt. Je nach der Stromstärke konnten verschiedene Wirkungsstufen unterschieden werden: unwirksame Wechselströme, dann wirksame der ersten Stufe, welche die Rückenmarkserregbarkeit nicht bloß *während*, sondern auch noch *nach* der Wechselstromeinwirkung *erhöhten* (*positive* Nachwirkung), und dann schließlich Ströme der zweiten Wirkungsstufe, welche zwar während der

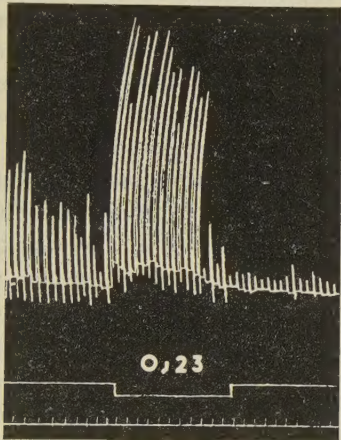


Fig. 2. Einfluß des Wechselstromes auf die Erregbarkeit des Froschrückenmarkes bei Längsdurchströmung. Die Erregbarkeit wird durch Rückenmarksreizung in Sekundenintervallen und Aufzeichnung der so ausgelösten Muskelkontraktionen von einem Hinterbein aus (oberste Zeile) geprüft. Die Durchleitung des Wechselstromes von 0,23 mA Stärke wird durch die Marke angezeigt (mittlere Zeile). In der untersten Zeile Zeitmarken in Sekundenintervallen.

Der Wechselstrom bewirkt eine Vergrößerung der Ausschlagshöhe entsprechend einer gesteigerten Rückenmarkserregbarkeit, hinterläßt aber eine Erregbarkeitsherabsetzung (*negative* Nachwirkung), die sich an der verminderten Empfindlichkeit des Rückenmarkes für die ihm zugeführten Einzelreize anzeigt (Hoyos¹).

Durchströmung auch zur zentralen Erregbarkeitssteigerung führten, aber nach der Stromausschaltung die Erregbarkeit *verminderten* (Fig. 2) bzw. bei noch größerer Stromstärke diese sogar ganz aufhoben, also eine Lähmung zurückließen (*negative* Nachwirkung).

Zu den gleichen Ergebnissen kam auch HOLZER¹ bei querrer Wechselstromdurchleitung durch den Schädel von Schläfenpol zu Schläfenpol, also bei reiner Gehirndurchströmung, und zwar beim Kaltblüter, Warmblüter und beim Menschen. Eine zentrale Lähmung als Folge frequenter elektrischer Reizung kam in der Natur übrigens schon lange vor, ehe noch die Menschen irgend etwas von der Elektrizität und deren biologischen Wirkungen wußten; denn die Betäubung, welche die *elektrischen Fische* bei ihren Opfern durch die von ihnen erzeugten frequenten Stromstöße hervorbringen, ist ja nichts anderes als die schon beschriebene negative Nachwirkung der elektrischen Durchströmung.

Liegt hier nun eine der Pharmakonarkose vergleichbare Lähmung vor und sind die einleitenden Erregungserscheinungen bloß als Exzitationsstadium zu werten? Die Frage muß wohl verneint werden, wie der Verfasser schon an einem anderen Orte² dargestellt hat. Bei der Pharmakonarkose ist das Exzitationsstadium nur ein Durchgang, aber die Narkose kommt nicht etwa deshalb zustande, weil eine Erregung vorausgegangen war. Bei der «Elektronarkose» mit frequenten Stromstößen ist dagegen das Auftreten der Erregungserscheinungen der primäre Vorgang und die Lähmung erst eine sekundäre Folge dieses Prozesses. So heben auch unter anderen KOK und HARREVELD³ hervor, daß gerade die wichtigste Wirkung des frequenten Stromes in der «Reizung des Zentralnervensystems» besteht. Daß die Grundwirkung frequenter Stromstöße eine Erregung ist und damit sich ein wesentlicher Unterschied zur Pharmakonarkose ergibt, geht unter anderem auch aus Versuchen des Verfassers⁴ an mit Koffein vorbehandelten Fischen hervor; während dieses Pharmakon das Eintreten einer chemischen Narkose *erschwert*, *erleichtert* es die Wirkung des Wechselstromes auf das Zentralnervensystem. Da eine Wirkungsaddition nur auf einer gleichsinnigen Beeinflussung durch beide Agenzien beruhen kann, muß auch die Grundwirkung des Wechselstromes in der Herbeiführung eines Erregungszustandes bestehen. Die Tatsache, daß frequente Stromstöße im Gehirn primär eine *erregende* Wirkung hervorbringen, hat im übrigen schon W. R. HESS⁵ bei seinen Untersuchungen über die Funktionen der Zentren des Hirnstammes ausgenutzt, indem er mit in der Gehirnmasse versenkten Elektroden lokale Reizeffekte durch frequente elektrische Impulse auslöste. Neben weiteren Unterschieden gegenüber einer chemischen Narkose ist noch zu erwähnen, daß die während des Strom-

¹ J. Hoyos, Z. Biol. 98, 325 (1937).

¹ W. HOLZER, Wien. Arch. inn. Med. 35, 261 (1941).
² FE. u. FR. SCHEMINZKY und F. BUKATSCH, Tabulae biologicae 19 (1941).
³ T. J. KOK und A. VAN HARREVELD, Naturf. Vers. Wiesbaden-Mainz 1932, vgl. Berl. klin. Wschr. 152 (1933).
⁴ F. SCHEMINZKY, Pflügers Arch. 233, 371 (1933).
⁵ W. R. HESS, Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes, I. Leipzig 1932; II, Leipzig 1938.

durchganges sich allmählich ausbildende Betäubung niemals zu einer völligen Muskelentspannung führt; nicht unmittelbar in der Strombahn befindliche Teile des Zentralnervensystems, die offenbar nur von schwachen Stromschleifen betroffen werden, sind nicht etwa im Ruhezustand, sondern zeigen *erhöhte* Erregbarkeit (LEDUC¹, TSCHAGOWETZ², v. NEERGAARD³ u. a.).

Man wird deshalb das Auftreten der Betäubung nach frequenter Reizung nicht mit einer durch Narkotika hervorgebrachten Lähmung in Parallele setzen dürfen. Sofern nicht eine Reizbeantwortung infolge der allgemeinen Muskelkrämpfe unmöglich gemacht wird (WEBER⁴, SCHEMINZKY⁵, KRAUS und REIFFENSTUHL⁶), ist in erster Linie an Ermüdung, Erschöpfung oder Schädigung des Zentralnervensystems zu denken (SCHEMINZKY⁵, HOYOS⁷, ADLER⁸). Auch kann eine zentrale Hemmung als Folge der starken Reizung in Frage kommen (LEDUC¹, PIERRON⁹, v. NEERGAARD³, IVY und BARRY¹⁰, SACK und KOCH¹¹ u. a.) oder eine kolloidchemische Veränderung in den Nervenzellen (v. NEERGAARD³). Zweifellos spielen aber daneben auch noch Störungen des Allgemeinzustandes durch die Beeinträchtigung von Atmung und Kreislauf eine Rolle (SACK und KOCH¹¹).

Der Ausdruck Elektro«narkose» für die Lähmung unter oder nach Einwirkung frequenter Stromstöße auf das Zentralnervensystem ist daher sowohl wegen des Entstehungsmechanismus als auch wegen des äußeren Erscheinungsbildes im Vergleich zur Pharmakonarkose nicht angebracht und man wird diese Erscheinung zweckmäßigerweise unverbindlich als «Betäubung» zu bezeichnen haben. Auch die von LEDUC¹ gewählte Ausdrucksweise «elektrischer Schlaf» ist nicht zutreffend, nachdem W. R. HESS¹² durch seine Filmaufnahmen den schroffen Gegensatz zwischen der Betäubung durch den LEDUC-Strom und dem Verlauf des durch Reizung des Schlafzentrums erzeugten echten Schlafes unverkennbar aufgezeigt hat.

III.

Die Ablehnung der Bezeichnung «Narkose» für den durch frequente Stromstöße auslösbaren Betäubungszustand wird auch nicht durch die Tatsache widerlegt, daß dieser mit Bewußtseinsverlust und retrograder

Amnesie verknüpft ist. Obwohl beispielsweise bei Hunden nach Gehirndurchströmung anscheinend keine Erinnerung bestand, auch keine Feindschaft gegen den Menschen und gegen eine Wiederholung des Experimentes (LEDUC¹, v. NEERGAARD²), war die Frage nach der Ausschaltung des Bewußtseins lange Zeit strittig; denn in den Selbstversuchen von LEDUC³ als auch in den von HERTZ⁴ am Menschen ausgeführten Betäubungen war – wohl wegen der zu geringen angewandten Stromstärke – ein wirklicher Bewußtseinschwund nicht beobachtet, sondern nur ein mehr traumhafter Zustand mit Bewußtseinsstrübung, aber erhaltener Empfindlichkeit für Hautreize erzielt worden. Auf Grund der Erfahrungen, die aber in den letzten Jahren mit der von CERLETTI⁵ eingeführten *Elektroschockbehandlung* gewisser Geisteskrankheiten, vor allem der Schizophrenie, gesammelt werden konnten, ist an der Bewußtseinsauslöschung mit Erinnerungsverlust für die gesamte Prozedur nicht mehr zu zweifeln. Es war schon bekannt gewesen, daß die Schizophrenie durch künstliche Auslösung eines Krampfzustandes, z. B. mittels Cardiazol, günstig beeinflusst werden kann; auf der Suche nach einem weniger aggressiv wirkenden Ersatzmittel für das genannte Excitans versuchte CERLETTI⁵ auch die Krampfauslösung mittels Wechselstromeinwirkung auf das Gehirn. Er konnte nachweisen, daß – entgegen der herrschenden Meinung – ein Wechselstrom bis zu 125 V Spannung einmal oder auch mehrmals *gefahrlos* durch den Schädel des Menschen geleitet werden kann, wenn man nur die Stromflußzeit automatisch auf Sekundenbruchteile beschränkt. Damit war eine heute in der ganzen Welt gebrauchte neue Therapie der Geisteskrankheiten entdeckt worden, welche sehr vielen Menschen bereits Heilung oder Besserung gebracht hat. Auch beim «Elektroschock», der ja aus den geschilderten Tierexperimenten herausgewachsen ist, zeigt sich im wesentlichen das bereits bekannte Bild: Auftreten epileptischer Konvulsionen im Augenblick des Stromdurchganges mit anschließender Betäubungsphase, die allmählich in Schlaf und dann in Erwachen übergeht; nach Angaben der Kranken besteht dabei tatsächlich Bewußtseinsschwund und Fehlen jeder Erinnerung an den Ablauf des Behandlungsverfahrens, aber auch hier sehen wir wieder, daß der Wechselstrom als Serie frequenter Impulse primär eine *Erregungswirkung* im Zentralnervensystem herbeiführt, bzw. daß seine Wirkung gleich der des Excitans Cardiazol, nicht aber gleich der eines Narkotikums ist.

¹ St. LEDUC, Ann. d'Electro-Biol., mars-avril 1900.

² W. TSCHAGOWETZ, Pflügers Arch. 146, 567 (1912).

³ K. v. NEERGAARD, Arch. klin. Chir. 122, 100 (1922).

⁴ O. H. WEBER, Pubbl. Staz. zool. Napoli 11, fasc. 2 (1931).

⁵ F. SCHEMINZKY, Pflügers Arch. 233, 371 (1933).

⁶ H. KRAUS und W. REIFFENSTUHL, Pflügers Arch. 233, 380 (1933).

⁷ J. HOYOS, Z. Biol. 98, 325 (1937).

⁸ P. ADLER, Z. Biol. 99, 17 (1938).

⁹ E. J. M. PIERRON, L'inhibition électrique. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris 1926.

¹⁰ A. C. IVY und F. S. BARRY, Amer. J. Physiol. 99, 298 (1932).

¹¹ G. SACK und H. KOCH, Z. exper. Med. 90, 349 (1933).

¹² W. R. HESS, Arch. Psychiatrie 86, 287 (1928).

¹ St. LEDUC, Ann. d'Electro-Biol., mars-avril 1900.

² K. v. NEERGAARD, Arch. klin. Chir. 122, 100 (1922).

³ St. LEDUC, A. MALHERBE und A. ROUSSEAU, C. r. Soc. Biol. (Paris) 22. sept. 1902.

⁴ J. HERTZ, Rev. Path. comp. 33, 385 (1933).

⁵ H. CERLETTI und L. BINI, Atti della R. Accademia medica di Roma 1938; vgl. auch die zusammenfassende Darstellung in Wiener med. Wschr., S. 100 (1940).

IV.

Ganz anders verhält sich der *konstante Gleichstrom*, wenn er in einer bestimmten Richtung durch das Zentralnervensystem hindurchfließt. Seit den im Anschluß an die schon erwähnten Untersuchungen von MACH durchgeführten Beobachtungen HERMANN¹ ist

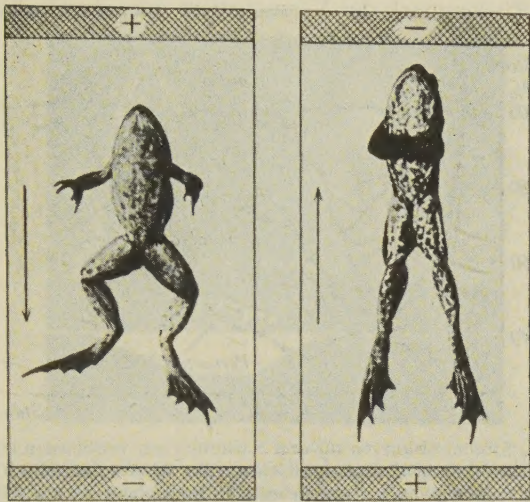


Fig. 3. Frosch (*Rana esculenta*) in Galvanonarkose bei absteigender Stromrichtung (links) bzw. im galvanischen Krampf bei aufsteigender Stromrichtung (rechts). Durchströmung unter Wasser, die schraffierten Felder oben und unten deuten die ins Becken versenkten stromzuführenden Elektroden (Kohlenplatten) an; die Pfeile zeigen die Stromrichtung. Sowohl in der Galvanonarkose als auch im galvanischen Krampf läßt sich das Tier ohne Abwehr auf den Rücken legen, im ersten Fall wegen der Lähmung (Muskeln vollkommen erschlafft!), im zweiten wegen der allgemeinen Muskelanspannungen (besonders deutlich an der Streckung der Hinterbeine zu erkennen) (KÖLLENSPERGER und SCHEMINZKY²).

bekannt, daß Durchströmung von z. B. Fischen, Kaulquappen oder Fröschen unter Wasser dann eine *Lähmung* mit Fehlen aller Erregungserscheinungen oder Abwehrversuche gegen Verdrehen in Rückenlage herbeiführt, wenn der Strom das Tier in seiner Körperlängsachse *absteigend* durchsetzt; dabei muß also der Kopf der positiven, das Kaudalende des Tieres der negativen in das Wasser versenkten Elektrode zugekehrt sein, damit die konventionell von + nach – strömende Elektrizität im Tierkörper absteigende Richtung hat. Aufsteigende Stromrichtung dagegen führt zu einem *allgemeinen Erregungszustand* mit krampfhafter Kontraktion aller Körpermuskeln, ganz ähnlich wie frequente Stromstöße. Das unterschiedliche Bild zwischen der Lähmung im absteigenden Strom – von BLASIUS und SCHWEIZER³ *Galvanonarkose* genannt – und den Erregungserscheinungen im aufsteigenden Strom – von KÖLLENSPERGER und SCHEMINZKY² als *galvanischer Krampf* bezeichnet – geht deutlich aus Fig. 3 hervor. Diese seltsame, gegensätzliche Wirkung

des konstanten Gleichstromes je nach seiner Richtung im Tierkörper ist lange Zeit unbeachtet geblieben und erst in den beiden letzten Dezennien vom Verfasser und seinen Mitarbeitern¹ an wirbellosen Tieren, niederen Wirbeltieren und auch am Menschen eingehender untersucht worden.

Zunächst war die Feststellung wichtig, ob die Lähmung bzw. Erregung wirklich über das Zentralnervensystem zustande kommt. Die sonst zur Entscheidung dieser Frage üblicherweise angewandten operativen Eingriffe (Durchtrennung, Abtragung und dgl.) mußten hier von vornherein abgelehnt werden, weil der operativ gesetzte Substanzverlust die Stromverteilung im Tierkörper ändert. Es wurde deshalb ein Verfahren entwickelt, von außen her mittels Kurzwellen-Wärmebändern² bestimmte Teile des Zentralnervensystems durch Hitzeokoagulation scharf begrenzt auszuschalten. Besonders eindrucksvoll nach solchen Eingriffen ist die Auslösung des galvanischen Krampfes nach Ausschaltung bloß *einer Hälfte* der Lumbalanschwellung im Rückenmark; da dann die unversehrte Seite als Kontrolle dienen kann; wenn beispielsweise, wie in Fig. 4, die Rückenmarkszentren für das linke Hinterbein zerstört worden sind, so tritt der galvanische Krampf bei aufsteigender Durchströmung nur mehr auf der intakt gebliebenen rechten Seite auf,



Fig. 4. Ausbleiben des galvanischen Krampfes im rechten Hinterbein nach Zerstörung der rechten Hälfte der Lumbalanschwellung im Rückenmark durch ein Kurzwellen-Wärmeband (Zerstörungsstelle durch den weißen Kreis markiert). Der aufsteigende Gleichstrom muß daher den Streckkrampf durch unmittelbare Wirkung auf das Zentralnervensystem (nicht auf die peripheren Nerven oder Muskeln) hervorbringen (KÖLLENSPERGER und SCHEMINZKY³).

¹ L. Hermann, Pflügers Arch. 37, 457 (1885).
² F. K. KÖLLENSPERGER und F. SCHEMINZKY, Pflügers Arch. 241, 38 (1938).
³ E. BLASIUS und F. SCHWEIZER, Pflügers Arch. 53, 527 (1893).

¹ Vgl. hiezu die Übersicht bei F. SCHEMINZKY, Naturwiss. 31, 288, (1943).
² R. HELLER, Z. exper. Med. 83, 299 (1932). – W. ALBRECHT, Z. exper. Med. 93, 816 (1934). – F. SCHEMINZKY, Sitzber. biophys. Ges. Kurzwellenforsch. 1, 8 (1935). – F. K. KÖLLENSPERGER und F. SCHEMINZKY, Pflügers Arch. 241, 38 (1938).
³ F. K. KÖLLENSPERGER und F. SCHEMINZKY, Pflügers Arch. 241, 38 (1938).

was beweist, daß der Strom zentral und nicht etwa an den peripheren Nerven oder Muskeln angreift.

Daß bei der Galvanonarkose eine echte, mit der Pharmakonarkose wohl vergleichbare Lähmung vorliegt, ergab sich aus Versuchen mit Kombination zentral angreifender chemischer Stoffe und galvanischer Durchströmung. Die Wirkung des absteigenden galvanischen Stromes addiert sich ganz sinngemäß mit der Wirkung der beim Frosch in den Rückenlymphsack eingespritzten Hypnotika oder Narkotika, während sie sich zur Wirkung von Exzitanzen antagonistisch verhält. Umgekehrt aber wieder wird ganz sinngemäß die erregende Wirkung des aufsteigenden Stromes, d. h. das Auftreten des galvanischen Krampfes, durch Exzitanzen erleichtert, durch zentral-dämpfende Mittel erschwert. Diese Befunde ließen sich zu einem neuen quantitativen Verfahren ausbauen, mit welchem kurvenmäßig der Wirkungsverlauf, die Wirkungstiefe und die Wirkungsdauer der die zentrale Erregbarkeit beeinflussenden Pharmaka verfolgt werden können. Bei diesem sogenannten «Stromdosisverfahren»¹ am Frosch wird fortlaufend in z. B. 10-min-Abständen die Schwellenstromdosis für die Galvanonarkose oder den galvanischen Krampf am gleichen Tier bestimmt und dazwischen der zu prüfende Stoff in an sich noch unwirksamer Dosis in den Rückenlymphsack injiziert. Während ohne Zusatzinjektion die Stromdosiswerte in den aufeinanderfolgenden Bestimmungen bloß um $\pm 5\%$ schwanken, sinken sie z. B. für die Galvanonarkose nach Einspritzung eines zentral-lähmenden Mittels ab, durchlaufen ein Minimum, um dann mit der Zerstörung oder Ausscheidung des Stoffes wieder allmählich zum Ausgangswert anzusteigen. Fig. 5 gibt drei verschiedene solcher Stromdosiskurven und eine Kontrollkurve wieder. Es ist einleuchtend, daß aus solchen Kurven Vergleichszahlen für die Wirkungsdauer und Wirkungstiefe des untersuchten Mittels gewonnen werden können. Ebenso ist auch die Prüfung mittels des galvanischen Krampfes möglich; mit Galvanonarkose und galvanischem Krampf lassen sich ferner auch die Wirkungskurven für Exzitanzen aufnehmen oder das Zusammenspiel zentral-lähmender und zentral-erregender Pharmaka verfolgen. Wenn man von der Prüfung zentral-erregender Pharmaka mit besonderer Wirkung auf phylogenetisch jüngere Bildungen (z. B. auf das Großhirn) absieht, so ist eine Übertragung der im Froschversuch gewonnenen Ergebnisse auch auf den Menschen durchaus möglich und die z. B. für Narkotika erhobenen Zahlen entsprechen auch den Erfahrungen der Chirurgen; niedere Wirbeltiere werden ja auch sonst in der Humanmedizin als Testobjekte herangezogen, es sei nur an die Digitalis-

auswertung am Froschherzen oder an die Schwangerschaftsdiagnose mit dem *Xenopus*-Weibchen, einem afrikanischen Frosch, erinnert.

Die entgegengesetzte Wirkung der beiden Stromrichtungen auf die zentrale Erregbarkeit läßt sich auch sehr hübsch mit dem «Reizverfahren» nachweisen¹. Bei diesem werden durch elektrische Reize auf das Rückenmark der Versuchstiere oder durch rhyth-

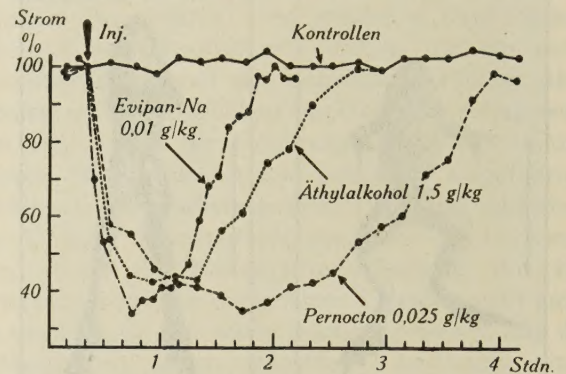


Fig. 5. Stromdosiskurven für drei Narkotika mit verschieden langer Wirkungsdauer in biologisch gleichwertiger Dosierung (halbe Dosis *efficax minima*), aufgenommen mittels der Galvanonarkose. Ordinatennachse: Schwellenstromdosis in Prozenten des Ausgangswertes; Abszissenachse: Zeit in Stunden. Die unbeeinflussten Kontrolltiere zeigen nur Stromdosischwankungen von $\pm 5\%$; die Stromdosiskurven für die einzelnen Pharmaka sinken vorerst, durchlaufen ein Minimum und steigen nach jeweils verschieden langer Zeit wieder zum Ausgangswert an. Die Stromdosiskurven stellen eine Wirkungskurve des Pharmakons dar (SCHEMINZKY², nach Versuchen von ADLER und HRADECKY).

mische (elektrische oder mechanische) Reflexauslösung Bewegungen der Arme und Beine hervorgebracht, die man z. B. von einem Hinterbein aus auf einem Kymographion, einer sich drehenden, mit berußtem Papier überzogenen Metalltrommel, aufzeichnen kann; während der Reizung wird das Zentralnervensystem absteigend oder aufsteigend längs durchströmt; die Ausschlagshöhe der Beinbewegungen dient dann als Maß für die zentrale Erregbarkeit. Fig. 6 zeigt als Beispiel die Wirkung des absteigenden Stromes beim Frosch, welcher zunächst in der Phase B eine Erregbarkeitssteigerung analog dem Exzitationsstadium der Pharmakonarkose herbeiführt; dieses Exzitationsstadium verschwindet aber sehr schnell und macht in der Versuchsphase C einer echten Lähmung (Galvanonarkose) Platz, in welcher die dem Zentralnervensystem zufließenden Reize wirkungslos bleiben. Umgekehrt würde eine aufsteigende Durchströmung die zentrale Erregbarkeit steigern und damit zur Vergrößerung der aufgezeichneten Beinbewegungen führen. ONIMUS und LEGROS³ haben die gleiche Wirkung des ab- und auf-

¹ F. SCHEMINZKY, Pflügers Arch. 202, 200 (1924). – P. ADLER, Pflügers Arch. 230, 113 (1932). – H. KRAUS und W. REIFFENSTUHL, Pflügers Arch. 233, 380 (1933). – P. ADLER und CL. HRADECKY, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 181, 451 (1936) und Schweiz. med. Wschr. 384 (1938). – F. SCHEMINZKY, Pflügers Arch. 243, 439 (1940).

² F. SCHEMINZKY, O. HOCHSTÄDT und P. ADLER, Pflügers Arch. 237, 284 (1936).

³ FE. u. FR. SCHEMINZKY und F. BUKATSCH, Tabulae biologicae 19 (1941).

⁴ L. ONIMUS und CH. LEGROS, Traité d'électricité médicale. Paris 1888.

steigenden Stromes auch beim Hund nachgewiesen und HOLZER und SCHEMINZKY¹ zeigten die gleichen Gesetzmäßigkeiten auch für das *menschliche* Rückenmark. In Fig. 7 ist im Menschenversuch die Lähmung des Rückenmarkes durch den *absteigenden* Strom in der Versuchsphase C deutlich zu erkennen, aber auch die erregbarkeitssteigernde Wirkung eines *aufsteigenden*

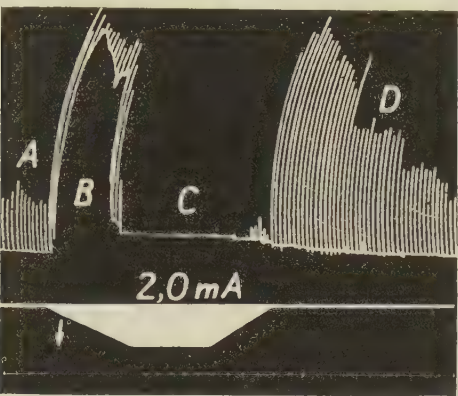


Fig. 6. Verhalten der direkten Rückenmarkerregbarkeit beim Frosch – ausgedrückt durch die Größe der in der obersten Zeile aufgezeichneten Ausschläge eines Hinterbeines als Folge rhythmischer Rückenmarksreizung – vor, während und nach einer *absteigenden* galvanischen Längsdurchströmung des Tieres. Mittlere Zeile: Anzeige von Durchströmungsbeginn und Durchströmungsdauer (die Neigung der Trapezseiten entspricht dem Verlauf des Stromes beim Ein- und Ausschalten). Unterste Zeile: Zeitmarken in 3-sec-Intervallen. Versuchsverlauf: A Reizung allein; B Exzitationsstadium; C Galvanonarkose des Rückenmarkes; D Reizung allein (auf die Galvanonarkose folgt stets eine positive Nachwirkung [Erregbarkeitssteigerung], auf die im Text nicht eingegangen werden konnte) (SCHEMINZKY, FUORTES und KÖLLENSPERGER²).

Stromes in der Versuchsphase F. Unsere Ergebnisse wurden im übrigen im Reflexversuch am Frosch inzwischen auch von M. und L. LAPICQUE³ vollkommen bestätigt.

V.

Es ist naheliegend, zur Erklärung der gegensätzlichen Wirkungen des galvanischen Stromes auf das Zentralnervensystem je nach seiner Richtung an die seit den klassischen Untersuchungen PFLÜGERS⁴ bekannten *elektrotonischen Erscheinungen* zu denken, welche sich u. a. auch in polaren Änderungen der Erregbarkeit äußern. Wird beispielsweise ein ausgeschnittener Nerv galvanisch durchströmt, so entwickelt sich unter der Kathode eine *Erregbarkeitssteigerung* (Katelektrotonus), während sich unter der Anode eine *Erregbarkeitsverminderung* bis völlige Leitungsbrechung (Anelektrotonus) ausbildet. Zweifellos liegen auch der Galvanonarkose und dem galvanischen Krampf solche elektrotonische Erscheinungen im Zen-

tralnervensystem zugrunde; zu diesen müssen aber noch bestimmte morphologische Eigentümlichkeiten im Zentralnervensystem hinzukommen, ohne welche die beiden Arten der Gleichstromwirkung nicht verständlich wären. Im Gegensatz zum geschilderten Versuch am ausgeschnittenen Nerven ist die Stromeintritts- und -austrittsstelle am Tierkörper nicht zugleich auch der Ort der physiologischen Stromwirkungen; diese kommen vielmehr an den einzelnen Ganglienzellen zustande und es können dort nur die sogenannten «physiologischen» Elektroden maßgeblich sein, worunter man die Stromeintritts- und -austrittsstellen an den *innenliegenden*, erregbaren Gewebelementen versteht. Wenn diese nun je nach der Stromrichtung in ihrer Funktion entgegengesetzt beeinflusst werden, so kann es offenbar nicht gleichgültig sein, an welcher Stelle der Nervenzelle jeweils die katelektrotonische bzw. anelektrotonische Zone zu liegen kommt; die einzelnen Zellen müßten *ungleichwertige* Zellpole besitzen. Bei den Nervenzellen ist diese Voraussetzung dadurch gegeben, daß ein Zellpol sich als Ursprungskegel des austretenden Neuriten besonders auszeichnet; es wäre ohne weiteres vorstellbar, daß das Ausfließen der Erregungen aus den Ganglienzellen

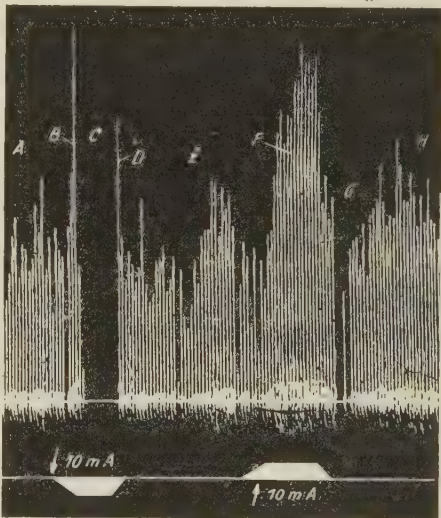


Fig. 7. Verhalten der Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes beim Menschen – ausgedrückt durch die Größe der in der oberen Zeile aufgezeichneten Ausschläge eines Fußes als Folge rhythmisch-mechanischer Auslösung des Kniesehnenreflexes – vor, während und nach *absteigender* bzw. *aufsteigender* galvanischer Längsdurchströmung des Körpers. Untere Zeile: Verlauf des galvanischen Stromes wie in Fig. 6. Versuchsverlauf: A Ausschläge des unbeeinflussten Reflexes; B kurzes Exzitationsstadium am Beginn der *absteigenden* Durchströmung; C Verschwinden des Reflexes (Galvanonarkose des Rückenmarkes); D positive Nachwirkung der Durchströmung; E Ausschläge des unbeeinflussten Reflexes; F Verstärkung des Reflexes während *aufsteigender* Durchströmung als Folge der Erregbarkeitssteigerung; G negative Nachwirkung der *aufsteigenden* Durchströmung (analog der Betäubung nach frequenter Reizung des Zentralnervensystems wie in Fig. 2); H Ausschläge des unbeeinflussten Reflexes (HOLZER und SCHEMINZKY¹).

¹ W. HOLZER und F. SCHEMINZKY, Z. Biol. 101, 101 (1943).
² F. SCHEMINZKY, M. G. FUORTES und F. K. KÖLLENSPERGER, Pflügers Arch. 242, 126 (1939).
³ M. u. L. LAPICQUE, C. r. Soc. Biol. Paris 130, 1054 (1939).
⁴ E. PFLÜGER, Untersuchungen über die Physiologie des Elektrotonus, Berlin 1859.

¹ W. HOLZER und F. SCHEMINZKY, Z. Biol. 101, 101 (1943).

durch die eine Art des Elektrotonus behindert wird (Galvanonarkose), während die andere Art des Elektrotonus den Erregungsübertritt in den Neuriten begünstigt (galvanischer Krampf). Da aber wieder die geschilderten Stromwirkungen an die Längsdurchströmung gebunden sind – bei *Querdurchströmungen* treten sie *nicht* ein – und Lähmung nur bei *absteigender*, Erregbarkeitssteigerung bzw. Krampf nur bei *aufsteigender* Stromrichtung beobachtet werden, so muß weiters auch eine *bestimmte Orientierung* der vom Strom beeinflussten Nervenzellen vorhanden sein; denn nur dann würde der jeweils maßgebliche Elektrotonus auch wirklich im Bereich des Ursprungskegels zu liegen kommen. Das Ergebnis der elektrophysiologischen Untersuchung des Zentralnervensystems mit dem galvanischen Strom muß daher einen *bestimmten Feinbau* zumindest im Rückenmark voraussetzen, der aus einer geordneten Aufeinanderfolge morphologisch polarisierter Elemente besteht. Da ein solcher anatomisch noch nicht nachgewiesen ist, wurde diese hypothetische Eigenschaft des Zentralnervensystems vom Verfasser vorläufig als «funktionelle Polarität des Rückenmarkes» bezeichnet¹.

VI.

Das letzte Ziel aller der vielfältigen Untersuchungen über elektrische Betäubung und elektrische Narkose, nämlich die Schaffung eines für Operationszwecke brauchbaren physikalischen, leicht steuerbaren Narkoseverfahrens, ist bis heute allerdings nicht erreicht worden; trotzdem haben Praxis und Theorie aus den einschlägigen Arbeiten reichen Gewinn buchen können. Die Anwendung frequenter Stromstöße hat zu einem wertvollen Betäubungsverfahren für Schlachttiere geführt und eine wirkungsvolle Therapie für Geistes-

¹ F. SCHEMINZKY, Pflügers Archiv 243, 439 (1940). – FR. u. FE. SCHEMINZKY, Riv. Biol. 31, 231 (1941). – F. SCHEMINZKY, Naturwissenschaften 31, 288 (1943).

Die Biochemie der Chinone

VON OTTO HOFFMANN-OSTENHOF, Wien

II.

(Schluß)

Biochemische und pharmakologische Wirkungen der Chinone

Wir haben uns bisher bei der Besprechung der einzelnen Chinonderivate meist nur mit der spezifischen physiologischen Wirkung der einzelnen Stoffe beschäftigt. Außerdem gibt es aber noch allgemeinere biochemische und pharmakologische Wirkungen, die einer großen Anzahl von Chinonen gemeinsam sind.

Die Eiweißwirkungen der Chinone

Die Chinone haben gegenüber Eiweißstoffen eine gerbende Wirkung, die mit derjenigen des Formal-

krankheiten, die Elektroschockbehandlung, erstehen lassen; die Untersuchungen über die Wirkung des galvanischen Stromes ermöglichten die Entwicklung einer neuartigen Methode zur kurvenmäßigen Verfolgung des Wirkungsverlaufes zentral angreifender Pharmaka, das Stromdosisverfahren, und haben fundamentale Fragen nach der morphologischen Struktur des Zentralnervensystems zur Diskussion gestellt.

Summary

Electrical "narcosis" is produced both by repeated shocks (sinoidal alternating current, make—and—break shocks, rectangular shocks of a continuous current) and by constant galvanic current, when the current is allowed to flow through the central nervous system of mammals or men; in the case of the constant galvanic current the effect depends also on the *direction* of the current in the body. The analysis of the current-effects shows that repeated shocks *never* produce a paralyzing effect similar to chemical narcosis and that the paralysis is caused only by the preceding maximal irritation of the central nervous system (demonstrated by the general muscular spasms). On the contrary a *real narcosis* is brought out by a constant galvanic current, which *descends* through the spinal cord of a mammal or a man; this effect is obtained without muscular spasms and is equivalent to the effect of chemical narcotics. An *ascending* galvanic current increases the central excitability and produces general muscular spasms, which are facilitated by analeptics and depressed by narcotics. This contrary variation of the central nervous systems' function, depending on the direction of the galvanic current, is only possible if there is a special micro-structure in the spinal cord of mammals and men. We have not succeeded as yet in producing a physically easily variable narcosis by electrical methods, but many things of practical importance have been accomplished: the electrical stunning of cattle in the slaughter-houses, the electrical convulsant therapy of psychoses in humans, a new method for testing the effects, in respect to duration and depth, of drugs that stimulate or depress the nervous centers, a proof for the existence of special micro-structure in the central nervous system.

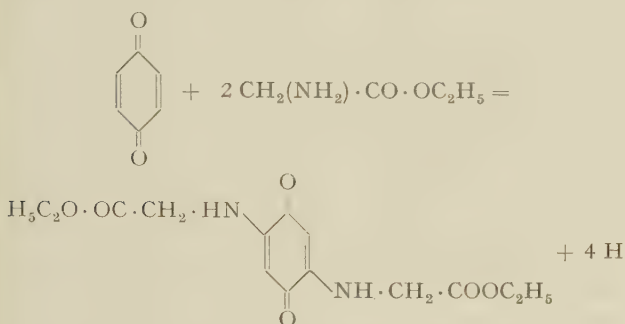
dehyds verglichen werden kann. In der Industrie macht man von dieser Eigenschaft des *p*-Benzochinons zur Gerbung spezieller Ledersorten Gebrauch. Zu einer größeren Verwendung von Chinon ist es allerdings noch nicht gekommen, da der hohe Preis einen ausgiebigeren Gebrauch verbietet. Meist wird die Chinongerbung in Kombination mit anderen Gerbstoffen vorgenommen¹.

Die gerbende Wirkung des Chinons dürfte auf Grund von Modellversuchen zwei verschiedene nacheinander

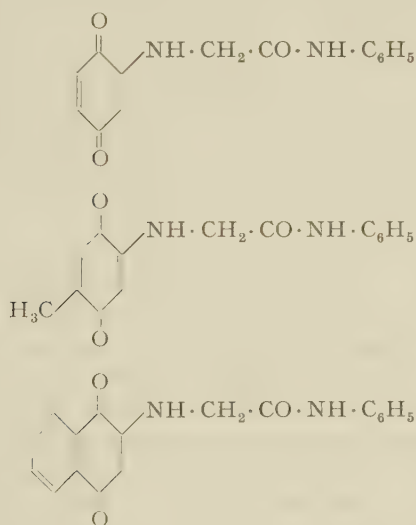
¹ Vgl. zu diesem Absatz O. GERNGROSS im Handbuch der Gerbereichemie (Herausgeber W. Graßmann), Wien 1939, II/2, und zwar S. 384 ff.

verlaufende Prozesse einschließen: 1. die eigentliche primäre Chinongerbung unter Kupplung der Aminogruppen der Proteine mit dem Chinon, und 2. ein Sekundärprozeß, der nur bei alkalischer Reaktion verläuft. Dabei bilden sich polymere Oxychinone, die ohne chemische Veränderungen an das Proteinmolekül gebunden werden.

Zur Erklärung des Primärprozesses dienen folgende Befunde: E. FISCHER und H. SCHRADER¹ konnten schon vor längerer Zeit bei der Reaktion von Glykokolläthylester mit Chinon ein Diglykokollester-benzochinon nach untenstehender Formel erhalten:

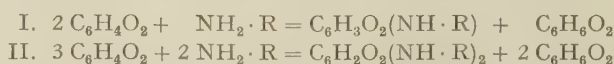


S. HILPERT und F. BRAUNS² untersuchten die Reaktion zwischen Glycinanilid und Chinonen und erhielten mit Benzochinon, Toluchinon und 1,4-Naphthochinon die folgenden Monoglycinanilidverbindungen:



Die letztgenannten Autoren führten auch Modellversuche zur Chinongerbung mit Benzochinon und Hautpulver durch. Aus der Menge des verbrauchten Chinons und der Menge des gleichzeitig gebildeten Hydrochinons läßt sich auf den Typus der Reaktion zwischen Chinon und dem Protein schließen. Tritt nur eine Aminogruppe in den Chinonkern, so muß sich für zwei angewandte Chinonmoleküle ein Molekül Hy-

drochinon in der Lösung bilden; wenn hingegen Disubstitutionsprodukte entstehen sollten, so müßten auf drei Moleküle Chinon zwei Moleküle Hydrochinon entstehen:



In saurem Medium, aber auch in alkoholischer Lösung, verlief die Reaktion eindeutig nach Typus I; in neutraler oder schwach essigsaurer Lösung war die gebildete Hydrochinonmenge sogar noch kleiner als in mineralsaurer oder alkoholischer Lösung. Dies läßt sich dadurch erklären, daß, wie Versuche zeigten, das in neutraler Lösung gebildete Reaktionsprodukt imstande ist, Hydrochinon – vielleicht nach Art der Chinhydrone – zu binden. Aus den Modellversuchen kann man jedenfalls schließen, daß die rein chemische Reaktion zwischen Protein und Chinon in saurer, neutraler und alkoholischer Lösung nur nach Gleichung I vonstatten geht, also nur eine Aminogruppe mit einem Chinonmolekül reagiert.

In alkalischem Medium findet der eingangs erwähnte Sekundärprozeß statt; bei alkalischer Reaktion sind Chinone nicht beständig; es bilden sich polymere Oxychinone, die von der Haut langsam und vermutlich adsorptiv aufgenommen werden. Aber auch bei alkalischer Reaktion dürfte ein Teil der Chinongerbung nach Gleichung I verlaufen.

Durch einen Befund von THOMAS und FOSTER¹ wird es aber wahrscheinlich gemacht, daß außer den Aminogruppen auch noch andere Gruppen des Proteinmoleküls mit dem Chinon reagieren können. Die Autoren stellten fest, daß desaminiertes Hautpulver auch im sauren Bereich, wo die Bildung polymerer Oxychinone kaum vorkommen dürfte, imstande ist, mit Chinonen zu reagieren.

In jüngster Zeit haben R. KUHN und H. BEINERT² die Einwirkung von Chinon auf Cysteinester-chlorhydrat untersucht und die Bildung wohldefinierter heterozyklischer Kondensationsprodukte beschrieben. Es ist anzunehmen, daß gleichartige Reaktionen auch zwischen Chinonen und den freien SH-Gruppen der Proteine stattfinden können, womit die von THOMAS und FOSTER beschriebene Reaktion des Chinons mit desaminiertem Hautpulver eine Erklärung findet. Bei der Chinongerbung dürfte allerdings die Reaktion mit den SH-Gruppen, entsprechend der geringen Anzahl dieser Gruppen verglichen mit den Aminogruppen, nur eine geringe Rolle spielen.

Die Eiweißwirkung der Chinone hat im übrigen, wie wir später sehen werden, nicht nur praktische Bedeutung für die Gerberei, sondern interessiert auch in

¹ E. FISCHER und H. SCHRADER, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 525 (1910).

² S. HILPERT und F. BRAUNS, Collegium 64 (1925).

¹ A. W. THOMAS und S. B. FOSTER, J. Amer. chem. Soc. 48, 489 (1926).

² R. KUHN und H. BEINERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 606 (1944).

biologischer Hinsicht, weil diese Wirkung vermutlich einen Teileffekt der toxischen und antibiotischen Wirkungen der Chinone bedingt.

Die Hemmung enzymatischer Prozesse durch Chinone

Chinone sind imstande, die Aktivität verschiedener Enzyme, und zwar sowohl solcher aus der Klasse der Desmolasen als auch einiger Hydrolasen zu hemmen. Diese Hemmungsreaktionen haben großes theoretisches Interesse, denn es kann angenommen werden daß zwischen ihnen und verschiedenen pharmakologischen Wirkungen ein enger ursächlicher Zusammenhang besteht.

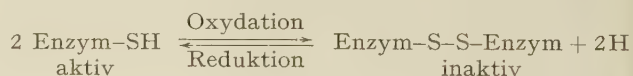
Unter den Hydrolasen, welche durch Chinone hemmbar sind, sind Urease und Papain näher untersucht worden. Schon J. H. QUASTEL¹ hatte gezeigt, daß *p*-Benzochinon imstande ist, die Aktivität von Urease stark zu hemmen. FISCHGOLD² hatte etwas später untersucht, ob diese hemmende Wirkung des Chinons in irgendeiner Beziehung zu dem Redoxpotential stehe, und hat nach Versuchen mit anderen redoxaktiven Systemen der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Hemmreaktion spezifisch sei und die Aktivität der Urease durch Veränderungen des Redoxpotentials nicht verändert werde. Zur Klärung der Frage, ob zwischen der Fähigkeit der Chinone, die Ureaseaktivität zu hemmen und ihrer bakteriostatischen Wirkung ein Zusammenhang bestehe, wurde kürzlich am hiesigen Laboratorium³ eine Anzahl Benzochinon- und Naphthochinonderivate auf ihre hemmende Wirkung gegenüber der Harnstoffspaltung durch Urease untersucht. Die Ergebnisse zeigten, daß zwischen der Höhe des Oxydations-Reduktions-Potentials und der Stärke der ureasehemmenden Wirkung wohl gewisse Zusammenhänge zu bestehen scheinen; sie genügen aber nicht, um eine Gesetzmäßigkeit festzustellen. So hat das Naphthochinon-(1, 2) trotz vergleichsweise niedrigem Redoxpotential eine stärkere Hemmwirkung als viele Benzochinonderivate mit höherem Redoxpotential. Ein Zusammenhang zwischen der Ureasehemmung und der antibakteriellen Wirkung läßt sich nicht feststellen.

Ein interessanter Befund wurde dazu auch von PEARSON und SMITH⁴ mitgeteilt. Im Pansen von Wiederkäuern befinden sich bestimmte Bakterien, die imstande sind, *in vitro* mit Harnstoff als einziger Stickstoffquelle zu leben. Diese Symbionten spalten – vermutlich mit einem ureaseartigen Ferment – den Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure und können dann aus dem Ammoniak ihr eigenes Zellprotein aufbauen. Die Autoren untersuchten nun die Wirkung von *p*-Benzochinon auf das Wachstum dieser Pansen-

organismen; sie konnten feststellen, daß schon bei einer Konzentration von 1:100000 das Wachstum der Bakterien, also auch die Synthese von Protein, merklich gehemmt wurde. Bei höheren Konzentrationen überwog dann der Eiweißabbau durch ein chinonunempfindliches proteolytisches Enzym.

Ähnlich wie bei der Urease verhalten sich auch die verschiedenen Chinone gegenüber dem Papain. Schon BERSIN und LOGEMANN¹ stellten fest, daß *p*-Benzochinon imstande ist, die Eiweißspaltung durch Papain zu hemmen. Kurz darauf untersuchten HELLERMAN und PERKINS² die Hemmbarkeit der proteolytischen Wirkung des Papains durch Oxydationsmittel. Sie zeigten, daß die Inaktivierung des Papains durch Chinon (und andere Oxydationsmittel) eine reversible ist, und durch Reduktionsmittel wie H₂S oder organische SH-Verbindungen rückgängig gemacht werden kann. Aus dem gleichen Grund wie bei der Urease wurde kürzlich von HOFFMANN-OSTENHOF und BIACH³ eine Versuchsreihe über die Wirkung verschiedener Benzochinone und Naphthochinone gegenüber der Papainaktivität durchgeführt. Die Verhältnisse entsprachen weitgehendst den bei der Urease vorgefundenen.

Die Übereinstimmung zwischen der Hemmbarkeit von Urease und Papain durch Chinone läßt sich dadurch erklären, daß der Wirkmechanismus der Hemmung ein ähnlicher sein muß. Die Erklärung dürfte darin zu suchen sein, daß sowohl Papain als auch Urease Thiolgruppen im Enzym besitzen, die für die Wirkung notwendig sind und durch Chinone zu Disulfidgruppen oxydiert werden oder mit den Chinonen Additionsverbindungen bilden. Andere Oxydationsmittel wirken sehr ähnlich. Wir können uns nach HELLERMAN und PERKINS den Oxydationsvorgang folgendermaßen veranschaulichen:



Diese Formulierung erklärt die Tatsachen gut, wenn man davon absieht, daß die Übereinstimmung zwischen Höhe des Redoxpotentials und Stärke der Enzymhemmung nicht sehr befriedigend ist. Eine Erklärung für diese Abweichungen, die wir übrigens bei der Bildung des Methämoglobins durch Chinone in ähnlicher Form wiederfinden werden, liegt vielleicht in der Bildung der genannten Additionsverbindungen, die wir uns analog der von Chinon mit Cysteinester gebildeten vorstellen müssen.

Der Einfluß von Chinonen auf die Wirkung anderer Hydrolasen ist noch nicht eingehend untersucht worden. Am hiesigen Laboratorium durchgeführte Vor-

¹ J. H. QUASTEL, *Bioch. J.* 27, 1116 (1933).

² H. FISCHGOLD, *Bioch. J.* 28, 10 (1934).

³ O. HOFFMANN-OSTENHOF und W. H. LEE, *Mh. Chem.* 76, 180 (1946).

⁴ R. M. PEARSON und J. A. B. SMITH, *Bioch. J.* 37, 142, 148, 153 (1943).

¹ T. BERSIN und W. LOGEMANN, *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 220, 209 (1933).

² L. HELLERMAN und M. E. PERKINS, *J. biol. Chem.* 107, 241 (1934).

³ O. HOFFMANN-OSTENHOF und E. BIACH, *Exper.* 2, 405 (1946); *Mh. Chem.* (im Druck).

versuche scheinen zu zeigen, daß das Pepsin völlig chinonunempfindlich ist, während die dem Papain nahestehende Hefeproteinase sich ähnlich wie das Papain selbst verhält. Azetylcholinesterase wird von Chinonen stark gehemmt, während Zooamylasen durch manche Chinonderivate sogar aktiviert zu werden scheinen.

Über die Hemmwirkung von Chinonen auf Desmolasen ist schon verhältnismäßig viel gearbeitet worden. H. WIELAND und Mitarbeiter konnten feststellen, daß *p*-Benzochinon eine größere Anzahl von Dehydrasen, und zwar die Bernsteinsäuredehydrase aus dem tierischen Muskel¹, die Aldehyddehydrase der Milch², ein Alkohol dehydrierendes Fermentsystem von *Acetobacter peroxydans*³ sowie ein Alkohol dehydrierendes Enzymsystem der Hefe⁴ zu hemmen imstande war. Nicht gehemmt wurde durch *p*-Benzochinon das dehydrierende System der Essigsäurebakterien. Alle diese Versuche wurden nur mit *p*-Benzochinon durchgeführt; andere Chinone wurden nicht geprüft. Es ist anzunehmen, daß die Wirkungshemmung dieser Dehydrasen durch Chinon auf der Veränderung des Oxydations-Reduktions-Milieus beruht.

ALEXEJEW und RUSSINOWA⁵ konnten schon 1928 zeigen, daß die Wirkung der Blutkatalase durch *p*-Benzochinon gehemmt wird. HOFFMANN-OSTENHOF und BIACH⁶ haben den Einfluß einer Reihe von Chinonderivaten auf die Blutkatalasewirkung untersucht und auch bei diesem Ferment weitgehende Parallelen mit den Wirkungen derselben Chinone auf Urease und Papain gefunden. Die Ähnlichkeit scheint aber doch nur eine zufällige zu sein⁷.

KUHN und BEINERT⁸ konnten vor kurzem die Hemmung von Carboxylase durch *p*-Benzochinon beobachten; die beiden Forscher haben, wie WALLENFELS⁹ berichtet, diese Inhibitorwirkung durch verschiedene Chinonderivate geprüft, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Enzymhemmung und antibiotischer Aktivität festzustellen. Die erhaltene Wirkungsreihe ist stark von denjenigen verschieden, die HOFFMANN-OSTENHOF und Mitarbeiter bei Papain, Katalase und Urease erhalten haben, was darauf schließen läßt, daß der Mechanismus der Carboxylasehemmung wahrscheinlich ein anderer ist als derjenige bei den drei genannten Enzymsystemen.

Nach WALLENFELS ist auch die α -Ketonoxydase (Pyruvodehydrase), die die dehydrierende Spaltung

der Brenztraubensäure zu Essigsäure und CO₂ katalysiert, stark chinonempfindlich. Dieses Enzym wird von verschiedenen Mikroorganismen, insbesondere von Gonokokken, Staphylokokken und Streptokokken, produziert.

H. SÜLLMANN¹ hat schließlich festgestellt, daß die seinerzeit in Leguminosensamen aufgefundene Lipoxydase ebenfalls von *p*-Benzochinon gehemmt wird. Dieses Enzym katalysiert die aerobe Oxydation von ungesättigten Fettsäuren und deren Estern und kommt in verschiedenen Teilen einer Anzahl von Pflanzen vor.

Die antimitotische Wirkung der Chinone

Vor kurzer Zeit berichteten R. MEIER und M. ALLGÖWER² über die Wirkung von Chinonen auf die Zellteilung bei Hühnerherzfibroblasten-Kulturen. Der Einfluß der Chinone ist in mancher Hinsicht mit dem des Colchicins, das ja die klassische Substanz mit antimitotischer Wirkung darstellt, zu vergleichen. Nach der Beschreibung der Autoren sind aber doch einige tiefgreifende Unterschiede im Effekt der Chinone und des Colchicins festzustellen. Bei der durch Chinone verursachten Mitosehemmung scheint es sich nicht um eine Reaktion mit einem einheitlichen Wirkmechanismus zu handeln; es wurde nämlich bei höheren Chinonkonzentrationen (1:1000 bis 1:10000) eine allgemeine Zelltoxizität beobachtet, bei der die Zellen fast sofort unter Ruhekernpyknose und starker Protoplasmaschädigung absterben. Bei niedrigeren Konzentrationen sind die Wirkungen denjenigen des Colchicins sehr ähnlich. Die allgemeine Zelltoxizität bei höheren Konzentrationen ist eine spezifische Wirkung der Chinone, die bei anderen Mitosegiften bisher noch nicht beobachtet wurde. Es ist m. E. wahrscheinlich, daß es sich hier um eine Eiweißwirkung handelt, also eine chemische Einwirkung der Chinone auf die Zellproteine.

Analoge Versuche wurden von LEHMANN³ und HUBER⁴ mit Benzochinon und α -Naphthochinon an Eiern von *Tubifex* durchgeführt. Der Verlust der Teilungsfähigkeit der Zellen ist bei den Vergiftungen durch Chinone nicht durch Verschwinden oder Deformation der Zellkerne wie beim Colchicinschock begleitet, sondern diese bewahren mehr oder minder ihr normales Aussehen.

Die antibakteriellen Wirkungen der Chinone

Schon 1913 stellte E. A. COOPER⁵ eine stark antibakterielle Wirksamkeit des *p*-Benzochinons fest, die diejenige der Phenole oder auch des Hydrochinons übertrifft. MORGAN und COOPER⁶ untersuchten dann die

¹ H. WIELAND und K. FRAGE, Liebigs Ann. Chem. 477, 1 (1929). – H. WIELAND und A. LAWSON, *ib.* 485, 193 (1931).
² H. WIELAND und W. MITCHELL, *ib.* 492, 156 (1932).
³ H. WIELAND und H. J. PISTOR, *ib.* 535, 205 (1938).
⁴ H. WIELAND und O. B. CLAREN, *ib.* 509, 182 (1934).
⁵ A. ALEXEJEW und K. RUSSINOWA, Bull. Inst. Rech. biol. Perm. 6, 425 (1928).
⁶ O. HOFFMANN-OSTENHOF und E. BIACH, Mh. Chem. 76, 319 (1947).
⁷ O. HOFFMANN-OSTENHOF, Exper. 3, 152 (1947).
⁸ R. KUHN und H. BEINERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 904 (1943).
⁹ K. WALLENFELS, Chemie 57, 1 (1945).

¹ H. SÜLLMANN, Helv. chim. acta 26, 2253 (1943).
² R. MEIER und M. ALLGÖWER, Exper. 1, 57 (1945).
³ F. E. LEHMANN, Rev. suisse Zool. 52, 342 (1945).
⁴ W. HUBER, *ib.* 52, 354 (1945).
⁵ E. A. COOPER, Bioch. J. 7, 186 (1913).
⁶ G. T. MORGAN und E. A. COOPER, *ib.* 15, 587 (1921); J. Soc. chem. Ind. 43, T. 352 (1924).

Wirkung verschiedener Chinone auf Bakterienkulturen und beobachteten, daß das bakterizide Vermögen mit dem Aufstieg in der homologen Reihe geringer wird, während bei den Phenolen die Kresole und insbesondere das Thymol stärker bakterizid wirksam sind als das unsubstituierte Phenol. Dagegen zeigen Halogenderivate des Benzochinons stärkere antibakterielle Wirksamkeit als dieses selbst. Das β -Naphthochinon ist stärker aktiv als sein α -Isomeres. Es zeigte sich, daß organische Flüssigkeiten, wie Peptonbrühe, Harn oder Rinderserum, die antibakterielle Wirkung sehr stark hemmen, weshalb nach Ansicht der Autoren Chinone als Desinfektionsmittel nicht in Frage kommen. COOPER und Mitarbeiter¹ versuchten auch den Wirkungsmechanismus des antibakteriellen Vermögens zu erforschen und nahmen auf Grund von Modellversuchen an, daß die Reaktion der Chinone mit Eiweißstoffen und insbesondere mit Aminosäuren für die bakterizide Wirkung verantwortlich sei.

Scheinbar angeregt durch die Entdeckung der bakteriostatischen Wirkung des Penicillins wurden in den letzten Jahren die zahlreichen Substanzen, die von RAISTRICK und Mitarbeitern in den Kulturflüssigkeiten von verschiedenen Schimmelpilzen entdeckt worden waren, auf ihre Wirksamkeit gegenüber Bakterien untersucht. OXFORD und RAISTRICK² prüften die Hemmeffekte der Benzochinonderivate Fumigatin, Spinulosin und Citrinin, über welche im ersten Teile dieser Arbeit schon berichtet wurde, auf *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae* und *Bacillus antracis*, und konnten feststellen, daß Fumigatin und Citrinin recht starke antibakterielle Wirksamkeit zeigen, während die Aktivität des Spinulosins eine bedeutend geringere ist. In einer weiteren Arbeit untersuchte OXFORD³ die antibakterielle Wirkung einer größeren Anzahl von synthetischen Derivaten des Benzochinons auf *Staphylococcus aureus*. Wir entnehmen seiner Veröffentlichung auszugsweise die Tabelle III, die uns über die unterschiedliche Aktivität der verschiedenen Benzochinonderivate Aufschluß gibt.

Auf Grund von Tabelle III lassen sich folgende Beziehungen ableiten. 1. Unter den geprüften Chinonderivaten nimmt das Fumigatin eine mittlere, das Spinulosin eine sehr niedrige Stellung bezüglich ihrer Wirkung ein, d. h. die natürlichen Produkte werden von manchen synthetischen Chinonderivaten weit übertroffen. 2. Hydroxyleinführung in das Molekül bewirkt geringere Wirksamkeit; Methoxylgruppen steigern dagegen die Aktivität. Die meisten stark wirksamen Chinone sind Derivate von 4-Methoxy-toluchinon oder Dimethoxychinonen. 3. Die Annahme

von COOPER (*l. c.*), daß eine Reaktion der Chinone mit Eiweißkörpern bzw. deren Abbauprodukten, den Aminosäuren, für den antibakteriellen Effekt der Chinonderivate verantwortlich zu machen sei, wird durch die Tatsache widerlegt, daß gerade die höchst-wirksamen Substanzen eine nur geringe Tendenz zeigen, mit Aminosäuren oder Eiweißstoffen Verbindungen einzugehen.

Tabelle III

Totalhemmende Konzentration verschiedener Benzochinonderivate auf *Staphylococcus aureus* in Glukose-Peptonwasser

Substanz	<i>Staphylococcus aureus</i> Nr. 3570	
	1 Tag	2 Tage (1 Teil in)
<i>p</i> -Benzochinon	12 000	12 000
Toluchinon	10 000	10 000
4-Methoxy-toluchinon	400 000	200 000
4-Oxy-toluchinon	33 000	12 000
2, 5-Dimethoxy-benzochinon .	100 000	50 000
2, 5-Dioxy-benzochinon . . .	10 000	
2, 6-Dimethoxy-benzochinon .	270 000	48 000
4, 6-Dimethoxy-toluchinon . .	600 000	300 000
4-Oxy-6-methoxy-toluchinon .	10 000	10 000
6-Oxy-4-methoxy-toluchinon .	150 000	100 000
4, 6-Dioxy-toluchinon	10 000	
3-Oxy-4-methoxy-toluchinon (Fumigatin)	30 000	20 000
3, 6-Dioxy-4-methoxy-tolu- chinon (Spinulosin)	6 000	6 000
Trimethoxy-toluchinon (Spi- nulosin-trimethyläther) . .	400 000	200 000

Ähnliche Versuche wie die von OXFORD mit Benzochinonderivaten durchgeführten, stellte E. F. MÖLLER¹ mit einer Anzahl von Naphthochinonderivaten an. Wir geben ebenfalls auszugsweise seine Resultate in Tabelle IV wieder.

Tabelle IV ist, wie man schon aus dem Wert für das Fumigatin ersieht, nicht ohne weiteres mit der Tabelle III vergleichbar. Die Naphthochinonderivate wurden von MÖLLER an einem anderen Stamm von *Staphylococcus aureus* geprüft als derjenige, den OXFORD verwendete. Außerdem arbeitete OXFORD mit Glukose-Peptonwasser, während MÖLLER seine Versuche auf synthetischem Medium durchführte. Besonders die letzte Tatsache fällt ziemlich ins Gewicht. Nach einer Arbeit von OXFORD² vermindert der Peptongehalt der Nährlösung die bakteriostatische Wirkung von Chinonen beträchtlich. Deshalb ist anzunehmen, daß die von MÖLLER gefundenen Werte auf Peptonwasser-Glukose eine bedeutende Verminderung erfahren würden. Im übrigen finden wir auch bei den

¹ E. A. COOPER und S. D. NICHOLAS, J. Soc. chem. Ind. 46, T. 59 (1927). – E. A. COOPER und R. B. HAINES, Bioch. J. 23, 4 (1930).

² A. E. OXFORD und H. RAISTRICK, Chem. Industry 61, 128 (1942). – H. RAISTRICK und G. SMITH, ib. 60, 828 (1941). – A. E. OXFORD, ib. 61, 49 (1942).

³ A. E. OXFORD, ib. 61, 189 (1942).

¹ Zit. bei K. WALLENFELS, Chemie 57, 1 (1945).

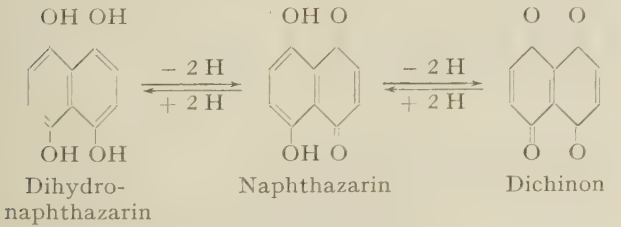
² A. E. OXFORD, Bioch. J. 36, 438 (1942).

Naphthochinonen ähnliche Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung wie bei den Benzochinonen, was auf einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus schließen läßt.

Tabelle IV
Totalhemmende Konzentration verschiedener Naphthochinonderivate auf *Staphylococcus aureus* in synthetischem Medium

Substanz	<i>Staphylococcus aureus</i> Sg.	
	2 Tage	4 Tage
	(1 Teil in)	
2-Oxy-naphthochinon (Lawson)	31 000	31 000
2-Methoxy-naphthochinon . .	15 000	15 000
5-Oxy-naphthochinon (Juglon)	250 000	250 000
2-Oxy-3-methoxy-naphthochinon	30 000	15 000
2,3-Dimethoxy-naphthochinon	4 000 000	1 000 000
2-Methyl-5,8-dioxy-naphthochinon	7 700 000	2 000 000
2-Methoxy-5,8-dioxy-naphthochinon	1 000 000	25 000
Shikonin	2 000 000	1 000 000 bis 2 000 000
2-Brom-5,8-dioxy-naphthochinon	125 000	31 000
2-Äthyl-3-methoxy-5,8-dioxy-naphthochinon	125 000	31 000
2-Äthyl-3,7-dimethoxy-5,8-dioxy-naphthochinon	500 000	62 000
β-Naphthochinon	125 000	15 000
Fumigatin	59 000 bis 500 000	59 000

Auffallend ist, daß die Derivate des Naphthazarins (5,8-Dioxynaphthochinon) eine besonders starke Aktivität zeigen. Das 2-Methylnaphthazarin ist das stärkst wirksame Präparat unter allen geprüften Chinonen. Es ist möglich, daß dies mit der Fähigkeit der Naphthazarinderivate, sich leicht zu Dichinonen oxydieren zu lassen, also zwei verschiedene Oxydations-Reduktions-Systeme zu vereinen, zusammenhängt.



Das neuentdeckte, schon im ersten Teil beschriebene Javanicin¹, das die stärkste antibiotische Wirkung

¹ H. R. V. ARNSTEIN, A. H. COOK und M. S. LACEY, Nature 157, 333 (1946).

gegen Tuberkelbazillen haben soll, ist auch ein Naphthazarinderivat, das eine Azetonylgruppe als Substituenten trägt, wodurch es besonders lipoidlöslich sein dürfte. Vielleicht erklärt das seine Aktivität gegenüber säurefesten, mit einer Wachsschicht umgebenen Mikroorganismen.

WALLENFELS¹ stellt der Annahme von COOPER, daß eine Eiweißwirkung der Chinone für deren antibakterielles Vermögen verantwortlich sei, eine eigene Theorie gegenüber. Nach ihm erscheint es wahrscheinlich, daß diese Wirkung die Folge der Hemmung irgendeines bakteriellen Enzymsystems ist, das für den Stoffwechsel der Mikroorganismen unbedingt notwendig ist. Er denkt dabei an die Carboxylase oder ein verwandtes System, wobei er sich auf schon erwähnte Versuche von KUHN und BEINERT (bei WALLENFELS zit.) beruft. Die Übereinstimmungen erscheinen aber nicht sehr überzeugend. HOFFMANN-OSTENHOF und Mitarbeiter haben, wie schon im Abschnitt über Fermentwirkungen beschrieben, analoge Versuche an weiteren chinonempfindlichen Fermentsystemen, die in Bakterien vorkommen (Urease, Katalase und Papain), durchgeführt; die erhaltenen Wirkungsreihen zeigen aber keinerlei Übereinstimmung mit den antibakteriellen Wirkungsreihen, so daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Hemmung dieser Fermente und dem antibiotischen Effekt fast ausgeschlossen erscheint. Immerhin ist mit diesen Versuchen die Hypothese von WALLENFELS noch nicht widerlegt; es ist durchaus möglich, daß die Hemmung eines noch nicht auf Chinonhemmung untersuchten, bei Bakterien lebenswichtigen Enzymsystems – z. B. die Pyruvodehydrase oder eine der von WIELAND als chinonempfindlich erkannten, aber noch nicht gründlich untersuchten Dehydrasen – die antibakterielle Wirkung bedingt.

Neueste amerikanische Arbeiten² halten es für wahrscheinlich, daß der antibiotische Wirkungsmechanismus der Chinone durch die Blockierung von SH-Gruppen in Fermenten und in für das Wachstum wichtigen Metaboliten bedingt ist. Dies wird dadurch zu beweisen versucht, daß Cystein und ähnliche Substanzen, im Überschuß dem Nährsubstrat zugesetzt, die Chinoneffekte aufzuheben imstande sind. Sicherlich spielt der geschilderte Mechanismus bei der Chinonwirkung eine gewisse Rolle; maßgebend dürfte er aber nicht sein, denn sonst wäre zu erwarten, daß die Wirkungsreihen gegenüber dem Bakterienwachstum und gegenüber Urease und Papain, bei welchen Enzymen die Wirkung auf die SH-Gruppen tatsächlich die einzige sein dürfte, gleichartig wären, was nicht der Fall ist.

Um auch vom biologischen Standpunkt aus diese Fragen besser zu beleuchten, wurden am hiesigen Labo-

¹ K. WALLENFELS, Chemie 57, 1 (1945).
² C. J. CAVALITO, J. biol. Chem. 164, 29 (1946). – C. A. COLLWELL und M. MCCALL, J. Bacteriol. 51, 659 (1946).

ratorium¹ Modellversuche über die Wirkung von Chinonen auf niederorganisierte Tiere und auch auf Pflanzen durchgeführt. Als Modellorganismen dienten uns *Planaria gonocephala* und Keimlinge von *Lepidium sativum* (Gartenkresse). *Planaria* gehört zu den Turbellarien (Strudelwürmer), und zwar zur Ordnung der Trikladen. *Planaria gonocephala* ist wegen ihres einfachen Baus, ihrer Größe und ihrer großen Verbreitung einer der beliebtesten Versuchsorganismen für physiologische Untersuchungen. Chinone zeigten im allgemeinen äußerst starke Giftwirkung auf *Planaria*; die Wirkungsreihe ist ähnlich der bei *Staphylococcus aureus* gefundenen; so ist der stärkste wirksame Stoff das Naphthazarin. Bei Untersuchung der Dosiswirkungskurven konnte eindeutig festgestellt werden, daß der Mechanismus des Chinoneffekts kein einheitlicher ist. Bei hoher Konzentration tritt eine Fixierwirkung auf; die Tiere sterben fast momentan ab, ohne vorher durch histolytische Wirkungen zu zerfallen. Bei niedrigeren Konzentrationen beobachtet man vor dem Todeseintritt Gewebszerfall, der einen für einzelne Chinone spezifischen Verlauf zeigt. Daß bei niederen und bei höheren Konzentrationen verschiedene Mechanismen für die Wirkung maßgebend sind, ersieht man aus der graphischen Darstellung der Dosiswirkungskurve. Bei doppelt logarithmischer Auftragung von Konzentration und Todeszeit erhält man im allgemeinen Gerade; bei *p*-Benzochinon und Toluchinon, den einzigen Stoffen, die in $1/100$ molarer Konzentration noch wasserlöslich sind, findet man bei etwa $1/1000$ molarer einen deutlichen Knick in der Dosiswirkungskurve. Aus den Versuchen läßt sich entnehmen, daß bei der Wirkung von Chinonen auf *Planaria* zumindest zwei verschiedene Mechanismen beteiligt sind; die Fixierwirkung, die bei höherer Konzentration vorherrschend ist, läßt sich zwanglos als Eiweißreaktion deuten. Vielleicht entspricht dieser Effekt der von MEIER und ALLGÖWER² beobachteten Wirkung hochkonzentrierter Chinonlösung auf Gewebeskulturen bei ihren Versuchen über die Mitosehemmung durch Chinone. Der Chinoneffekt bei niedrigeren Konzentrationen bei *Planaria* kann noch nicht erklärt werden; jedenfalls ist die Eiweißwirkung hier nicht dominant; vielleicht handelt es sich um eine spezifische Fermenthemmung oder eine solche durch die Veränderung des Oxydations-Reduktions-Potentials.

Weniger deutlich, aber ähnlich sind die Wirkungen, die auf die Keimung von Gartenkresse durch Behandlung mit Chinonen hervorgerufen werden. Auch hier scheinen die Mechanismen der Keimungshemmung bei verschiedenen Konzentrationen verschiedener Natur zu sein.

Natürlich kann man die bei diesen Modellorganismen erhaltenen Erfahrungen nur mit großer Vorsicht auf die Wirkung der Chinone auf Bakterien übertragen. Immerhin machen es diese Modellversuche wahrscheinlich, daß auch die Aktivität der Chinone gegenüber Bakterien zusammengesetzter Natur ist, also neben der von COOPER vermuteten Eiweißwirkung auch noch, wie WALLENFELS annimmt, Fermenthemmungen und vielleicht andere noch nicht bekannte Effekte für die Chinonhemmung des Bakterienwachstums verantwortlich sind.

Schließlich wäre noch ein weiterer Mechanismus zu überlegen. Eine große Anzahl von Bakterien erzeugt

vitamin-K-aktive Substanzen¹. Es scheint, daß diese Stoffe eine wichtige Rolle im Stoffwechsel der Mikroorganismen spielen. Für *Myobacterium paratuberculosis* wurde übrigens die Notwendigkeit solcher Substanzen im Nährmedium als Wachstumsfaktoren nachgewiesen². Es wäre nun möglich, daß Chinone antagonistische Wirkungen auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit diesen Wachstumsfaktoren besitzen.

Die kanzerogenen Wirkungen der Chinone

Die Fähigkeit der Chinone, Karzinome zu erzeugen, ist erst seit kurzem bekannt. N. TAKIZAWA³ berichtet, daß bei Mäusen nach verhältnismäßig kurzer täglicher Pinselung der Haut mit 1%iger benzolischer Lösung von Benzochinon oder α -Naphthochinon Papillome entstehen, die nach etwa 200 Tagen in 15–20% der Fälle sich in Epitheliome, also bösartige Geschwülste verwandeln. Eine gleichartige Behandlung mit Phenanthrenchinon erzeugt wohl auch Papillome; die Umwandlung in maligne Geschwülste konnte aber nicht beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang ist ein Befund interessant, den KUHN und BEINERT⁴ bei Untersuchungen über die Wirkung krebserregender Azofarbstoffe erhalten haben. Frühere Versuche von KENSLE und Mitarbeitern⁵ hatten ergeben, daß bei verschiedenen untersuchten Diaminen ein Zusammenhang zwischen der krebserregenden Wirkung und einem Hemmeffekt gegenüber Carboxylase besteht. KENSLE vermutet, daß Oxydationsprodukte der Diamine, die sogenannten Wursterschen Farbsalze, welche freie Radikale darstellen, sowohl für die Fermenthemmung als auch für die Karzinombildung verantwortlich seien. Bei Überprüfung der Versuche von KENSLE fanden KUHN und BEINERT, daß die Wursterschen Farbsalze tatsächlich eine starke Hemmwirkung auf die Aktivität der Carboxylase ausübten, aber höhere Oxydationsprodukte für Carboxylase noch giftiger sind als die freien Radikale. Bei genauerer Untersuchung konnte festgestellt werden, daß die Substanz, die diese starke Aktivität entfaltet, wasserdampflich ist. Schließlich wurde der Wirkstoff zur eigenen Überraschung der Forscher eindeutig als *p*-Benzochinon identifiziert. KUHN und BEINERT vermuten auf Grund dieses Befundes, daß das Chinon der wahre Krebserreger ist, der aus den sogenannten kanzerogenen Azofarbstoffen im Körper entsteht. Chinon selbst erzeugt, peroral gegeben, wohl keine Karzinome, aber die Autoren meinen, es komme

¹ H. J. ALMQUIST, L. F. PENTLER und F. MECCHI, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 38, 336 (1938).

² D. W. WOOLLEY und J. R. MCCARTER, *ib.* 45, 357 (1940). – Vgl. auch B. C. J. G. KNIGHT, Vitamins and Hormones 3, 105 (1945).

³ N. TAKIZAWA, Proc. Imp. Acad. (Tokyo), 16, 309 (1940).

⁴ R. KUHN und H. BEINERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 904 (1943).

⁵ C. J. KENSLE, S. O. DEXTER und C. P. RHODES, Cancer. Res. 2, 1 (1942). – C. J. KENSLE, N. F. YOUNG und C. P. RHODES, J. biol. Chem. 143, 465 (1942).

¹ L. V. BERTALANFFY, O. HOFFMANN-OSTENHOF und O. SCHREIER, Nature 158, 948 (1946). – O. HOFFMANN-OSTENHOF und G. REITMAIER, Mh. Chem. (im Druck).

² R. MEIER und M. ALLGÖWER, Exper. 1, 57 (1945).

vielleicht gerade darauf an, daß durch die besonderen Affinitäten der genannten Farbstoffe oder ihrer Reaktionsprodukte zu bestimmten Gewebeelementen im Körper Chinon an solchen Stellen des Organismus immer wieder neu entsteht, die durch perorale oder auch parenterale Verabreichung des Chinons nicht erreicht werden können. Sie vermuten auch, daß die Versuche von TAKIZAWA die wahre Wirksamkeit des Chinons nicht voll erkennen lassen, da auch bei perkutaner Zufuhr des Chinons, ebenso wie auf anderen Wegen, der Körper imstande ist, das Chinon anderwärts zu entgiften, bevor es seine kanzerogene Wirksamkeit voll entfalten kann.

Die Rolle der natürlich vorkommenden Chinone

Wie schon im ersten Teil gesagt, ist über die Funktion und über die Bedeutung vieler Chinone für die Organismen, von denen sie erzeugt werden, noch nichts bekannt. Für eine Anzahl von Bakterien- und Pilzfarbstoffen chinoider Struktur ist eine atmungskatalytische Funktion erwiesen oder zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht. Dasselbe gilt auch für das Hallachrom und auch für manche Farbstoffe der Echinochromgruppe. Allerdings dürfte die Rolle der Chinone als Atmungskatalysatoren, wie sie von OPARIN¹ und früher schon von PALLADIN² für Pflanzen allgemein postuliert wurde, nach neueren Befunden ziemlich überschätzt worden sein. Wohl sind Mono- wie auch Polyphenoloxidasen imstande, Phenole zu Chinonen zu oxydieren, welche bei der Atmung als Wasserstoffakzeptoren fungieren könnten, um dann wieder durch die Oxydasen aufoxydiert zu werden. Diesem Mechanismus kommt aber nach Untersuchungen aus der Schule von SZENT-GYÖRGYI wenig Wahrscheinlichkeit zu. BANGA³ führt dazu unter anderem folgende Gründe an: Phenoloxidasen finden sich nur etwa in der Hälfte aller Pflanzen, obwohl alle Pflanzen atmen. Weiters geht die Verteilung dieses Fermentes nicht mit der Atmungsintensität parallel. Die gebildeten Chinone seien auch chemisch zu reaktiv, um mit dem Leben der Pflanzen vereinbar zu sein. Alle diese Gründe sprechen dafür, daß die Phenoloxidasen unter physiologischen Bedingungen gar nicht wirken und ihnen im Pflanzenleben eine ganz andere Funktion als die Teilnahme an der Atmung zukommt. Nach Angabe der ungarischen Autoren werden in der intakten Pflanze überhaupt keine Chinone gefunden. BANGA nimmt an, daß das chinonerzeugende Ferment erst bei der Beschädigung der Pflanze in Aktion tritt, wobei das entstehende Chinon eindringende Mikroorganismen tötet und durch Gerbung von Proteinen die Pforte der Invasion verschließt.

Ein interessanter, das besprochene Gebiet berührender Befund wurde kürzlich von WARBURG und LÜTTGENS¹ mitgeteilt. Wie bekannt, ist von grünen Pflanzenzellen abgetrennte Chloroplastensubstanz nicht mehr imstande, Kohlensäure photochemisch zu reduzieren. Die Forscher haben nun feststellen können, daß derartige Chloroplastensubstanz bei Belichtung Chinon unter Abspaltung von molekularem Sauerstoff reduzieren kann. Es wird ausdrücklich betont, daß diese photochemische Reaktion nicht an die Struktur der Chloroplasten gebunden ist. Die photochemische Wirksamkeit der chlorophyllhaltigen Granula verschwindet bei Dialyse gegen Wasser und läßt sich durch Zugabe von Chlorionen und anderen Anionen wiederherstellen. Ob wir es hier nur mit einem *in vitro* funktionierenden System zu tun haben, oder ob den Chinonen bei der Kohlensäureassimilation der Pflanzen eine entscheidende Rolle zukommt, werden wohl künftige Versuche entscheiden müssen.

An dieser Stelle wurde vor kurzem von WIGGLESWORTH² über eine interessante Funktion von Chinonen berichtet. Die Cuticula mancher Insekten ist, wie schon lange bekannt ist, reich an phenolischen Substanzen. Vorhandene Oxydasen sollen nun diese Phenole zu Chinonen oxydieren, welche das Eiweiß der Exocuticula durch Gerbung in eine hornige, braune, unlösliche und wasserabstoßende Substanz verwandeln, die dazu beitragen soll, die Austrocknung der Insekten zu verhindern.

Toxikologie der Chinone

Die Giftwirkungen der Chinone auf höhere Tiere und auf den Menschen sind, wie nicht anders zu erwarten, komplexer Natur. Nach älteren Versuchen von SCHULZ³ und COHN⁴, die die Wirkungen von Benzochinon und anderen Chinonderivaten an Fröschen, Kaninchen und Hunden studierten, können wir zumindest drei verschiedene Effekte der Chinone unterscheiden: 1. Methämoglobinbildung und dadurch Störung der Atmung, was bis zu Erstickung führen kann, 2. durch eine Wirkung auf das Zentralnervensystem verursachte klonische Krämpfe und 3. lokale Gewebeschädigungen (Nekrosen usw.) sowie Nierenschädigungen.

Die Methämoglobinbildung durch Chinone wurde insbesondere von HEUBNER⁵ und seiner Schule genauer untersucht. HEUBNER führt die Reaktion des Hämoglobins bzw. des Oxyhämoglobins mit dem Chinon auf das Bestehen einer Spannung zweier Redoxsysteme

¹ A. OPARIN, Bioch. Z. 182, 155 (1927).
² W. PALLADIN, Ber. dtsh. bot. Ges. 30, 104 (1912).
³ I. BANGA und E. PHILLIPOT, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 258, 147 (1939). — Vgl. auch A. v. SZENT-GYÖRGYI und K. VIE-TORISZ, Bioch. Z. 233, 236 (1931).

¹ O. WARBURG und W. LÜTTGENS, Naturwiss. 32, 161 und 301 (1944).
² V. B. WIGGLESWORTH, Exper. 2, 210 (1946).
³ O. SCHULZ, Inaug.-Diss., Rostock 1892.
⁴ S. COHN, Inaug.-Diss., Königsberg 1893.
⁵ Vgl. dazu das Sammelreferat von W. HEUBNER, Erg. Physiol. 43, 9 (1940).

zurück. Das Chinon wird teilweise zum Hydrochinon reduziert und oxydiert dadurch die zweiwertiges Eisen enthaltenden Blutfarbstoffe Hämoglobin und Oxyhämoglobin zum Methämoglobin, dessen Eisen dreiwertig ist. Eine Untersuchung der Methämoglobinbildung durch verschiedene Chinone, die kürzlich in Zusammenarbeit mit dem Wiener pharmakologischen Institut durchgeführt wurde¹, ergab allerdings, daß das Redoxpotential der einzelnen Chinone nicht absolut für das Methämoglobinbildungsvermögen maßgeblich ist; so ist das β -Naphthochinon, das ein geringeres Redoxpotential hat als das p -Benzochinon, ein stärkerer Methämoglobinbildner als dieses. Methämoglobin kann die Funktionen des Hämoglobins nicht ausführen, wodurch der Erstickungstod bei höheren Methämoglobinkonzentrationen im Blut erklärt wird.

Über die Wirkungen der Chinone auf das Zentralnervensystem liegen nur ältere Untersuchungen vor. Vielleicht werden die Chinoneffekte am besten durch die Versuche von S. BAGLIONI² illustriert: Ein Frosch wird unter Ausschaltung des Herzens mit einer Mischung von gleichen Teilen defibriniertem, koliertem Ochsenblut und physiologischer Kochsalzlösung, der der zu prüfende Giftstoff beigefügt ist, von der Aorta communis aus durchspült, wobei ein rhythmisch arbeitender Motor die Rolle des Herzens übernimmt. Bei einer Chinonkonzentration von 1:600 in der Blutmischung gerät der Frosch nach 2–3 Pumpenstößen in unaufhörliche fibrilläre Zuckungen, die manchmal sogar tetanischen Charakter annehmen. Die Zuckungen treten auch in einem Bein mit durchschnittener Arteria ischiadica auf, was den Ursprung vom Zentralnervensystem beweist. Auf das Stadium der fibrillären Zuckungen folgt Erschöpfung und schließlich Tod.

Die Gewebsschädigungen wie auch die toxischen Effekte an den Nieren (Nekrosen im paraglomerulären Nierenanteil) dürften eine Folge der Eiweißwirkungen der Chinone sein. Genaue Untersuchungen liegen hier noch nicht vor.

Im allgemeinen scheint es, als ob die Derivate des α -Naphthochinons eine geringere toxische Wirkung

haben als die des p -Benzochinons. Wegen ihrer Vitamin-K-Aktivität wurden eine Anzahl von Naphthochinonderivaten genauest auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht; es wurde festgestellt¹, daß zwischen der Dosis, welche Vitaminmangelerscheinungen heilt, und der schädlichen Dosis noch eine größere Spanne offenbleibt, so daß eine toxische Wirkung von Vitamin-K-Präparaten kaum jemals beobachtet wurde.

Fragt man zum Schluß nach der *therapeutischen Anwendung* von Chinonen, so läßt der gegebene Überblick leicht verstehen, daß sie noch sehr begrenzt ist. Es ist aber anzunehmen, daß die hervorragenden antibakteriellen Eigenschaften einiger Chinone doch früher oder später klinische Verwertung finden werden; insbesondere das Javanicin, aber auch andere Derivate des Naphthazarins berechtigen zu diesbezüglichen Hoffnungen.

Die biochemische Funktion der Chinone erfordert auch im Interesse einer Erweiterung therapeutischer Anwendung noch einen Ausbau sowohl der synthetischen Methoden zur Darstellung neuer substituierter Chinone, insbesondere kondensierter Systeme, als auch des Studiums der allgemeinen und spezifischen Wirkungen dieser Stoffgruppe.

Summary

The first part of this survey gives a short but complete description of all quinones hitherto found as natural products. The substances with vitamin-K-activity and the echinochromes are treated in special chapters. In the second part the author deals with some biochemical and pharmacological effects due to quinone derivatives. The reactions with proteins and the inhibition effects on certain enzymes are discussed. Special stress is laid on the carcinogenous effects and the antibiotic activity of some quinones. The author tries to give an explanation of the acting mechanism of the latter based partly on his own recent experiments. The survey is concluded with a chapter on the toxicology of the quinones. Though quinones—save the substances with vitamin-K-activity—until now were not used very much in therapeutics, there is hope that with further investigation on this subject some of the mentioned substances will prove of clinical value.

¹ O. HOFFMANN-OSTENHOF, W. WEIS und O. KRAUPP, Mh. Chem. (im Druck).

² S. BAGLIONI, Z. allg. Physiol. 3, 313 (1900).

¹ Vgl. z. B. M. B. SHIMKIN, J. Pharmacol. exper. Therap. 71, 210 (1941).

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. — The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Zum Nordlichtspektrum des 17. April 1947

Das Nordlicht, auf das mich freundlicherweise Herr WALDMEIER aufmerksam machte, stand meist als homogene starke gelbliche Helle am Nordhimmel, erreichte gegen 23 Uhr MEZ. mit Rotfärbung und Tendenz zur Strahlenbildung einen phantastischen Höhepunkt und ging dann rasch zu Ende. Das visuelle Spektrum zeigte in Nachbarschaft der aufs intensivste leuchtenden grünen Nordlichtlinie (5577 Å) schwach eine weitere Linie, die wieder die verbotene Linie 5199 Å des atomaren Stickstoffs gewesen sein dürfte¹. Ist das erneute Auftreten dieser lange unbeachtet gebliebenen Strahlung ohnehin bemerkenswert, so gilt dies noch mehr für ihr Verhalten. Denn während 5577 Å mit dem Nordlicht mehr und mehr abflaut, wobei die zunehmende Bewölkung von nebensächlicher Bedeutung ist, um Mitternacht, ja noch nach 1 Uhr, wenn die Nordhelle längst erloschen ist, liegen die beiden Linien nun als auffälliges Paar mit größenordnungsmäßig gleicher Intensität nebeneinander. Im Gegensatz zu der auf normale Nachtlichtstärke abgesunkenen Linie 5577 Å hat 5199 Å ihre Nordlichtintensität wohl im wesentlichen beibehalten. Diese Beobachtung ist eine schöne Dokumentation der großen, von der Theorie zu 5 Stunden angegebenen Lebensdauer der Anregung von 5199 Å, während sich 5577 Å mit nur einer halben Sekunde fast plötzlich verausgabt.

F. W. PAUL GÖTZ

Lichtklimatisches Observatorium Arosa, den 18. April 1947.

Summary

The spectrum of the aurora of April 17, 1947, exhibited again the forbidden line 5199 Å of the nitrogen atom and confirmed the long duration of this excitation calculated on the basis of theory at 5 hours.

¹ F. W. PAUL GÖTZ, Naturwiss. 30, 752 (1942).

Zur Frage der Natur der Ablagerungen in den Gichtknoten

Ein von uns röntgenographisch und mikroskopisch-kristallographisch untersuchter Gichttophus erwies sich eindeutig als Ablagerung von Mononatriumurat-Monohydrat $\text{Na}(\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ in Form mikroskopisch noch eben erkennbarer Mikrokristalle. Weitere Kristallarten oder nennenswerte amorphe Bildungen waren daneben nicht nachweisbar, so daß es sich bei den von uns untersuchten Ablagerungen in Gichtknoten um eine mindestens sehr weitgehend homogene Bildung handeln muß.

E. BRANDENBERGER, F. DE QUERVAIN
und H. R. SCHINZ

Mineralogisches Institut der ETH., Röntgeninstitut der Universität Zürich, den 25. März 1947.

Summary

A gout-tophus, which we examined by X-rays and micro-crystallographic methods was definitely proved to be a deposit of monosodiumurate-monohydrate in the form of crystals which could just be detected under the microscope.

Seitenkettenabbau von Gallensäuren direkt zu Ketolen vom Typus der Nebennierenrinden- Hormone¹

Die Nebennierenrinden-Hormone mit der charakteristischen Ketolgruppe $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ in 17-Stellung des Steroidkerns werden speziell nach den REICHSTEINschen Aufbaumethoden² aus entsprechenden Ätiosäuren mit der Gruppe $-\text{COOH}$ hergestellt. Ein weiterer Aufbau führt von den 17-Ketonen über 17-Oxy-17-äthenylderivate³. Schließlich ist auch die Umwandlung von Pregnan-20-ketonen mittels Bleitetraacetat⁴, Perschwefelsäure⁵ oder über dibromierte Derivate⁶ in solche Ketole bzw. ihre Ester möglich, aber von geringerer Bedeutung. Bei den wichtigsten bekannten Synthesemethoden muß also die Seitenkette z. B. von Sterinen abgebaut und an die erhaltenen 17-Ketone oder Ätiosäuren in mehrstufiger Reaktion teilweise wieder angefügt werden.

Es ist uns nun gelungen, den Seitenkettenabbau von Gallensäuren so durchzuführen, daß direkt, d. h. ohne nachträglichen Wiederaufbau, 20,21-Ketole erhalten werden⁷. Die neue Methode stellt eine Weiterentwicklung des einfachen direkten Abbaus zur Methylketonstufe⁸ dar. Zu Beginn desselben wurden bekanntlich aus Gallensäure-estern erhaltene Diphenyl-äthylene mittels N-Brom-succinimid bromiert und durch Bromwasserstoff-Abspaltung in $\Delta^{20:23-24}$, 24-Diphenyl-choladiene (I, XXXI) übergeführt. Wir fanden jetzt, daß sich die 21-Methylgruppe in α -Stellung zum konjugierten Doppelbindungssystem solcher Diene sehr glatt mit N-Brom-succinimid bromieren läßt (II, XXXII), und zwar in

¹ «Über Steroide», 62. Mitteilung (61. Mitt. siehe Helv. chim. acta 30, 786 [1947]) sowie «Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette», VI. (V. siehe Helv. chim. acta 29, 627 [1946]).

² M. STEIGER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 20, 1164 (1937). — H. REICH und T. REICHSTEIN, ib. 22, 1124 (1939). — T. REICHSTEIN und J. VON EUW, ib. 23, 136 (1940). — A. LARDON und T. REICHSTEIN, ib. 26, 747 (1943).

³ A. SERINI und W. LOGEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1362 (1938). — A. SERINI, W. LOGEMANN und W. HILDEBRAND, ib. 72, 391 (1939). — L. H. SARETT, J. biol. Chem. 162, 601 (1946).

⁴ G. EHRHARDT, H. RUSCHIG und W. AUMÜLLER, Angew. Chemie 52, 363 (1939); Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 2035 (1939). — T. REICHSTEIN und C. MONTIGEL, Helv. chim. acta 22, 1212 (1939). — J. VON EUW, A. LARDON und T. REICHSTEIN, ib. 27, 1287 (1944).

⁵ R. E. MARKER, J. Am. chem. Soc. 62, 2543 (1940).

⁶ R. E. MARKER, H. M. CROOKS und R. B. WAGNER, J. Am. chem. Soc. 64, 213 (1942).

⁷ Das neue Verfahren bildet Gegenstand mehrerer Patentanmeldungen vom 30. April, 15. November und 13. Dezember 1946.

⁸ Helv. chim. acta 27, 1815 (1944); 28, 1252, 1497 (1945); 29, 33, 627 (1946). — Vgl. M. G. ETTLINGER und L. F. FIESER, J. biol. Chem. 164, 451 (1946).

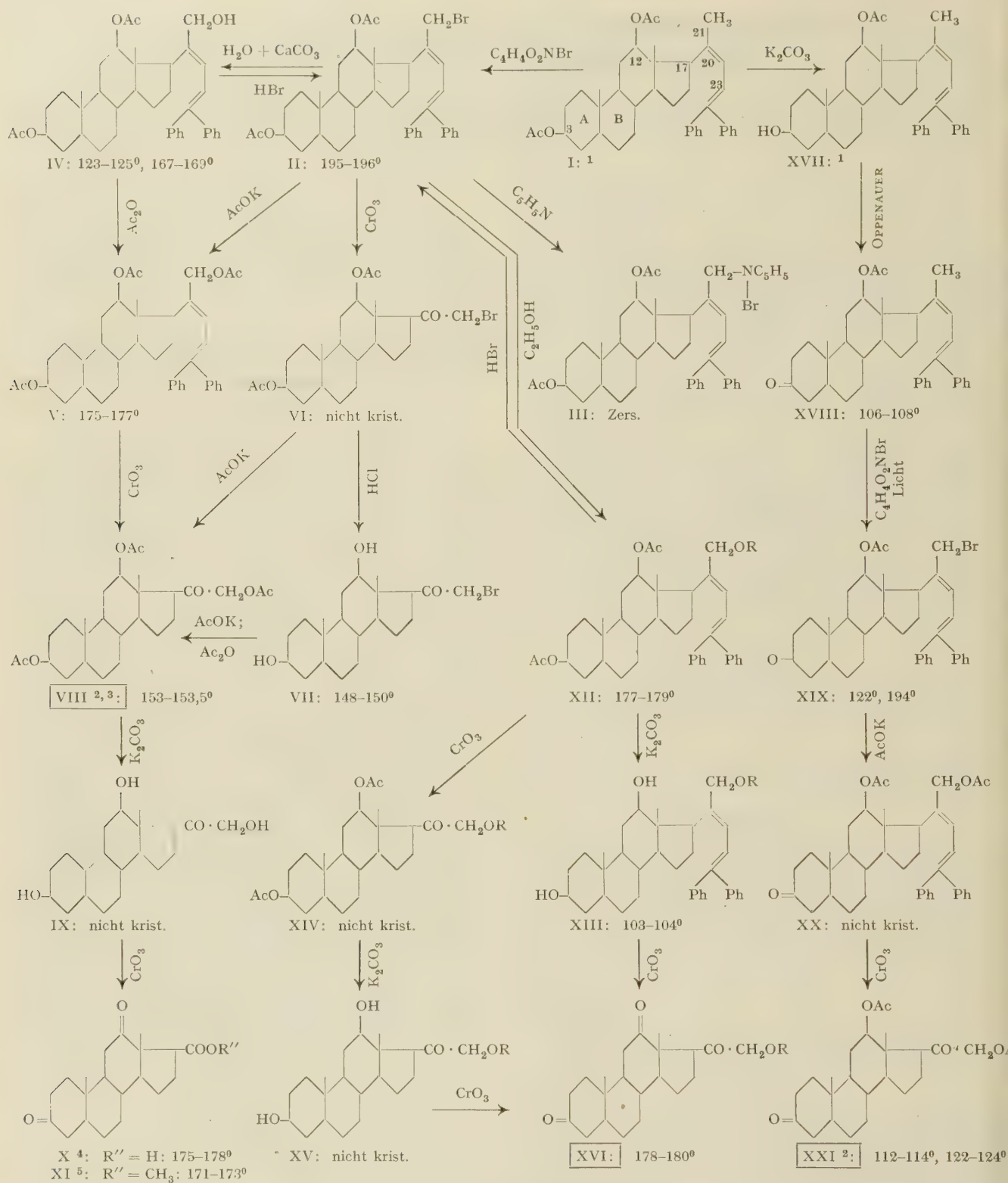
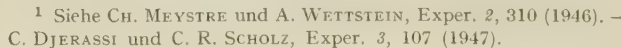


Tabelle I

Ac = CH₃CO Ph = C₆H₅ R = C₂H₅

Die arabischen Zahlen hinter den römischen Ordnungsnummern geben die korrigierten Schmelzpunkte in Celsiusgraden an. In sämtlichen Verbindungen der Tabelle I befinden sich die Ringe A und B in cis-Stellung und nach neuerer Auffassung⁶ die 3- und 12-Substituenten in α -, die 17-Substituenten in β -Stellung.

¹ Helv. chim. acta 27, 1815 (1944); 28, 1252 (1945).² H. G. FUCHS und T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 26, 511 (1943).³ L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER und J. PATAKI, Helv. chim. acta 27, 988 (1944).⁴ W. M. HOEHN und H. L. MASON, J. Am. chem. Soc. 60, 1493 (1938).⁵ H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Am. chem. Soc. 60, 2824 (1938).⁶ M. SORKIN und T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 29, 1218 (1946).



ersetzt und zum mindesten die 20,22-Doppelbindung oxydativ aufgespalten. Obschon nämlich die 21-Bromdiene ziemlich beständig sind und aus indifferenten, d. h. hydroxylfreien Lösungsmitteln umkristallisiert werden können, so reagieren sie glatt mit wasserfreien Salzen organischer Säuren zu deren Estern (V, XX, XXIX), mit Alkoholen oder Alkoholaten zu Äthern (XII, XXXIII, XXXV), mit Wasser oder wässrigen Alkalien zu primären Alkoholen (IV) und mit Pyridin zu Pyridiniumsalzen (III). Die Bildung der Äther und primären Alkohole aus den Brom-dienen mit Alkoholen bzw. Wasser ist reversibel, so daß die Umsetzung ohne Neutralisierung des entstehenden Bromwasserstoffs nicht vollständig wird. Entsprechend wurde beim Behandeln des Dien-carbinols IV und seines Äthers XII mit Bromwasserstoff in Eisessig das Brom-dien II zurückerhalten. Die Aufspaltung der Dien-Doppelbindung unter Bildung der 20,21-Ketolester (VIII, XXI, XXX = 11-Desoxy-corticosteron-acetat) oder -Ketoläther (XIV, XVI, XXXVI, XXXVII = 11-Desoxy-corticosteron-methyläther) erfolgt am besten mittels Chromtrioxyd. Die entstehenden Ketoläther sind, im Gegensatz zu den 21-Alkoxy-diphenyl-choladienen, schwer spaltbar. Dagegen lassen sich die Ketolacetate bekanntlich leicht zu den freien Ketolen verseifen¹.

Die Oxydation der 21-Brom-diene zu 21-Brom-20-keto-pregnane (VI) und anschließende Überführung in die 21-Acetoxy- (VIII) oder -Alkoxy-20-ketone verläuft in der Regel mit schlechterer Ausbeute als die zuerst vorgenommene Umwandlung des Bromatoms mit anschließender Oxydation der Seitenkette.

Beweise für den angegebenen Verlauf des neuen Seitenkettenabbaus liefern besonders die erhaltenen, bekannten Endprodukte VIII, X, XI, XXI und XXX, die mit authentischen Verbindungen in ihren Eigenschaften übereinstimmen und mit ihnen gemischt keine Schmelzpunktniedrigung zeigen.

Die ausführliche Beschreibung der aufgezeichneten sowie weiterer durchgeführter Beispiele erfolgt an anderer Stelle.

CH. MEYSTRE und A. WETTSTEIN

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazeutische Abteilung, den 9. April 1947.

Summary

$\Delta^{20;23}$ -24,24-Diphenyl-choladienes are easily brominated in 21-position by N-bromo-succinimide. The bromo-dienes obtained can be transformed into 21-hydroxy-, 21-acyloxy- or 21-alkoxy-dienes and the latter two split by oxidation into 21-acyloxy- or 21-alkoxy-pregnane-20-ones. This sequence of reactions, of which the last two may be exchanged, affords a new and simple degradation method, leading from bile acids directly to ketols of the type of the suprarenal cortical hormones.

¹ T. REICHSTEIN und J. VON EUW, *Helv. chim. acta* 21, 1181 (1938).

Obtention d'un dérivé du sclaréol à partir de l'ambréine

(4^ue communication sur les constituants de l'ambre gris)

Dans une précédente communication¹ nous avons essayé de préciser quelques détails de structure de l'ambréine, $C_{30}H_{52}O$, F 83° restés indécis après le mé-

¹ E. LEDERER, D. MERCIER et G. PÉROT, *Bull. Soc. Chim. France* sous presse (1947).

moire de RUZICKA et LARDON¹ et notre deuxième communication² (notamment la position du groupe hydroxyle et de quelques groupes méthyles).

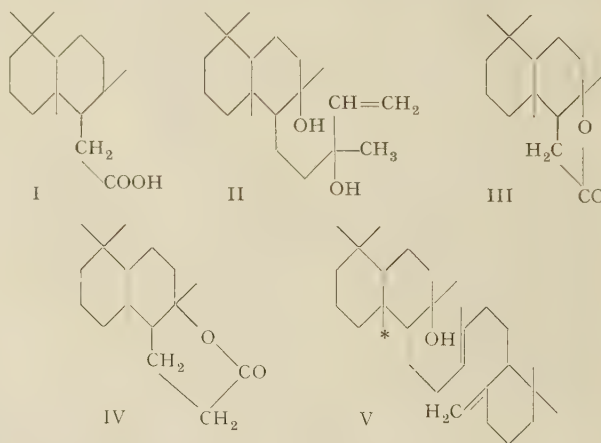
RUZICKA, DÜRST et JEGER³ ont récemment relié l'ambréine aux diterpènes végétaux en montrant qu'un acide saturé $C_{16}H_{28}O_2$, F 126°, obtenu à partir de l'ambréine est identique à l'acide F 126° (I) obtenu par HOSKING et BRANDT⁴ à partir du diterpène végétal *manool* (qui, lui même, donne le même trichlorhydrate que le *sclaréol* (II)⁵).

En étudiant de près les produits d'oxydation chromique de l'ambréine, nous venons d'en isoler une lactone saturée, F 122–123°, $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$ (dans $CHCl_3$) hydrazide F 155°, qui s'est avérée être identique à la lactone $C_{16}H_{26}O_2$, F 123°, $[\alpha]_D^{25} = +45,9^\circ$ ($CHCl_3$) (III) isolée par RUZICKA et JANOT⁶, et RUZICKA, SEIDEL et ENGEL⁷ par oxydation du sclaréol⁸ (II).

Pour parfaire l'identification de notre lactone obtenue à partir de l'ambréine, nous l'avons isomérisée par ébullition avec HBr et avons ainsi obtenu une lactone fondant à F 132–134°, $[\alpha]_D^{25} = -52^\circ$ ($CHCl_3$), identique à la lactone obtenue par RUZICKA, SEIDEL et ENGEL⁷ par isomérisation de la lactone du sclaréol.

L'isolement de la lactone 123° F, $C_{16}H_{26}O_2$ (III) que nous avons obtenue avec un rendement d'environ 10% de la théorie, a été rendu possible par l'observation que l'hydroxyacide correspondant, $C_{16}H_{28}O_3$ ⁷ forme un sel de Na difficilement soluble dans la soude diluée. On sépare ainsi cette lactone très facilement de son homologue supérieur $C_{17}H_{28}O_2$ IV^{1,2} qui se forme avec un rendement d'environ 60% de la théorie.

Nous avons ainsi relié l'ambréine directement avec le sclaréol et confirmé les conclusions de notre précédent mémoire⁹, ainsi que celles de RUZICKA, DÜRST et JEGER³, en ce qui concerne la position des groupes méthyles.



¹ L. RUZICKA et F. LARDON, *Helv. chim. acta* 29, 912 (1946).

² E. LEDERER, F. MARX, D. MERCIER et G. PÉROT, *Helv. chim. acta* 29, 1354 (1946)*.

³ L. RUZICKA, O. DÜRST et O. JEGER, *Helv. chim. acta* 30, 353, (1947).

⁴ J. R. HOSKING et C. W. BRANDT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 68, 1311 (1935).

⁵ J. R. HOSKING et C. W. BRANDT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 68, 37 (1935).

⁶ L. RUZICKA et M. M. JANOT, *Helv. chim. acta* 14, 645 (1931).

⁷ L. RUZICKA, C. F. SEIDEL et L. L. ENGEL, *Helv. chim. acta* 25, 621 (1942).

⁸ Nous remercions vivement Monsieur L. RUZICKA ainsi que Monsieur M. M. JANOT pour des échantillons de sclaréol et de lactone de sclaréol.

⁹ E. LEDERER, D. MERCIER et G. PÉROT, *Bull. Soc. Chim. France*, sous presse (1947).

De plus, nous avons ainsi fixé clairement la position du groupe hydroxyle de l'ambréine: il se trouve à la même place que l'hydroxyle du noyau perhydronaphtalénique du sclaréol, en accord avec les résultats de notre précédent mémoire^{1,2}. *L'ambréine a donc la formule V*³. La lactone C₁₇H₂₈O₂, F 141⁰ (IV), décrite précédemment^{4,5} est ainsi une δ -lactone²; il est intéressant de constater que l'hydroxyacide de cette lactone se cyclise beaucoup plus facilement que celui de la γ -lactone C₁₆H₂₆O₂ (III).

E. LEDERER et D. MERCIER

Laboratoire de chimie biologique de la Faculté des sciences; Institut de chimie, Lyon. Adresse actuelle des auteurs: Institut de biologie physico-chimique, Paris, le 7 mars 1947.

Summary

One of the products of the chromic acid oxidation of the animal triterpene ambreine (V) has been identified with the lactone C₁₆H₂₆O₂ (III) which RUZICKA and coll.^{6,7} had isolated by oxidation of the plant diterpene sclareol (II). This identification confirms recent findings of the authors¹ and of RUZICKA, DÜRST and JEGER⁸ and shows that the hydroxyle of ambreine (V) is at the same place as the hydroxyle of sclareol which is attached to the perhydronaphtalene ring.

¹ E. LEDERER, D. MERCIER et G. PÉROT, Bull. Soc. Chim. France sous presse (1947).
² D'après ⁴ et ⁵ l'—OH de l'ambréine se trouvait au carbone tertiaire voisin et la lactone en C₁₇ était une γ -lactone.
³ Oh, d'après RUZICKA, DÜRST et JEGER, la position du méthyle marqué d'un * est encore incertaine.
⁴ L. RUZICKA et F. LARDON, Helv. chim. acta 29, 912 (1946).
⁵ E. LEDERER, F. MARX, D. MERCIER et G. PÉROT, Helv. chim. acta 29, 1354 (1946).
⁶ L. RUZICKA et M. M. JANOT, Helv. chim. acta 14, 645 (1931).
⁷ L. RUZICKA, C. F. SEIDEL et L. L. ENGEL, Helv. chim. acta 25, 621 (1942).
⁸ L. RUZICKA, O. DÜRST et O. JEGER, Helv. chim. acta 30, 353 (1947).

Sulfamides et granulations de Heinz

L'apparition de granulations dans les hématies après action de la phénylhydrazine a été signalée en premier lieu par HEINZ¹. D'après MOESCHLIN² les hématies à granulations de Heinz se rencontrent au cours du traitement par sulfamidés; il y aurait une relation entre l'apparition de ces éléments et l'éventualité d'une anémie hémolytique. Nous avons jugé utile de reprendre l'étude de ces données dans des conditions techniques améliorées (recherche des granulations de Heinz sur fond noir par la méthode de NIZET³. Nos expériences ont été conduites *in vitro* et *in vivo*.

1⁰ Expériences *in vitro*

A. — Nous avons «étalonné» notre technique de recherche des granulations de Heinz en traitant, *in vitro*, des hématies de sangs de Chien ou d'Homme héparinés ou citratés à 10 %. Les sangs mis en présence de phénylhydrazine à des concentrations de 42 ou 23 mg %, pendant 30 minutes à 2 heures, à l'étuve à 37⁰ C, montrent

¹ HEINZ, Virchow's Arch. 122, 112 (1890).
² MOESCHLIN, Folia Haemat. 65, 345 (1941); Schweiz. med. Wschr. 26, 789 (1941).
³ NIZET, Acta biol. Belg. 1, 402 (1941); Acta med. Scand. 117, 199 (1944).

des hématies bourrées de granulations de Heinz, visibles tant sur fond clair que par notre méthode d'examen sur fond noir. A des concentrations de 12,5 à 6,25 mg %, l'examen sur fond clair montre moins de granulations que sur fond noir, ou même pas du tout. A des concentrations inférieures les deux examens sont négatifs. L'observation sur fond noir nous donne donc une garantie aussi complète que possible de la présence ou de l'absence des granulations de Heinz dans les hématies; elle montre encore des granulations là où l'examen sur fond clair est impuissant à les mettre en évidence. De plus, la production de ces éléments est un phénomène tout à fait régulier et constant, que l'on peut reproduire à volonté dans des conditions bien déterminées.

B. — Pour étudier l'action des sulfamidés sur les hématies, nous utilisons également du sang humain citraté à 10 %. Les différents sulfamidés sont dissous dans la solution de chlorure sodique à 9⁰/₀₀, de façon à atteindre une concentration du même ordre de grandeur que celle rencontrée dans le sang lors du traitement par ces substances. La durée de contact du sang et des solutions des sulfamidés, à volume égal, à 37⁰ C, sans agitation, varie de ½ heure à 48 heures. Coloration et examen des frottis se font suivant la technique mentionnée ci-dessus. Un témoin, constitué par du sang additionné de solution physiologique telle quelle, accompagne chaque expérience. Nous avons étudié des sulfamidés utilisés en thérapeutique, d'autres sans activité thérapeutique, enfin quelques substances de structure chimique apparentée. Les concentrations signalées ci-dessous représentent, comme pour la phénylhydrazine, le taux réel des substances en présence des globules rouges. Nous avons utilisé les composés suivants:

Sulfanilamide	25 mg %
Sulfapyridine	25 mg %
Sulfathiazol	25 mg %
Sulfapyridine à 25 mg % + Nicotinamide à 1,1 mg % Sulfimide benzoïque	25 mg %
<i>p</i> -acétamido-benzène-sulfonylmorpholine.	20 mg %
<i>p</i> -acétamido-benzène-sulfonylmorpholine.	12 mg %
N-diméthyl-N ₄ -sulfanilyl-sulfanilamide	25 mg %
<i>p</i> -amino-phénylsulfone-méthyl-acétamide	25 mg %
di-(<i>p</i> -acétylamino-phényl-sulfonyl)amine	25 mg %
di-(<i>p</i> -amino-phénylsulfonyl)aa'-diamino-pyridine	25 mg %

En aucun cas ces substances n'ont provoqué l'apparition de granulations de Heinz. Dans les expériences prolongées (5 heures à 48 heures) de légères altérations se manifestent dans les hématies, mais elles ne sont pas plus importantes que dans les témoins. On recontre rarement quelques granulations de Heinz authentiques, mais elles sont tout aussi fréquentes dans les témoins. On ne peut donc parler d'une action spéciale directe des sulfamidés sur les globules rouges; on ne peut comparer leur action à celle de la phénylhydrazine qui nous paraît être la substance par excellence susceptible de provoquer l'apparition de granulations de Heinz. D'autres corps sulfamidés sans action thérapeutique, ou substances voisines des sulfamidés, ne produisent pas davantage de granulations dans les hématies, aux concentrations employées.

2⁰ Expériences *in vivo*

Nous avons administré quotidiennement, à des souris blanches, par voie sous-cutanée, de la sulfanilamide, de la sulfapyridine et du sulfathiazol, en solution alcaline,

N°	Poids g	Substance injectée	Durée d'observation en jours	Dose injectée par jour/mg	Dose totale	Dose totale par g d'animal	Réticulocytes ‰	Granulations de Heinz ‰
1	21	Témoin	12	—	—	—	115	0
2	20	Témoin	12	—	—	—	145	0
3	16	Sulfanilamide	4	5	20	1,25	60	0 après 2 injections
4	16	Sulfanilamide	12	5	65	4	95	750 après 9 jours
5	13,5	Sulfanilamide	4	5	21	1,55	—	0
6	19	Sulfapyridine	10	5	50	2,6	190–205	0
7	20	Sulfapyridine	14	5	70	3,5	230	0
8	18	Sulfapyridine	2	5	10	0,55	—	0
9	19	Sulfapyridine	6	5	30	1,58	235	0
10	—	Témoin	—	—	—	—	115	0
11	20	Sulfathiazol	5	6	25	1,25	280–300	0
12	19	Sulfathiazol	9	5	45	2,37	—	0
13	22	Phénylhydrazine	1	5	5	0,227	—	1000

de p_H 9 environ. La souris témoin reçoit des injections d'une solution de chlorure sodique à 90‰ alcalinisée jusqu'au même p_H . Les prélèvements de sang sont effectués par coupure de la queue. Granulations de Heinz et réticulocytes sont recherchés journallement et numérés si possible. La technique d'observation est celle de NIZET¹ signalée plus haut, complétée par l'examen courant sur fond clair. Le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine n'ont pas retenu notre attention. Les doses de sulfamidés administrées varient de 0,2 à 0,4 g par kg et par jour. Nous donnons ci-dessous un résumé de nos expériences, en notant pour la recherche des granulations de Heinz le résultat final obtenu au moment de la mort de l'animal.

L'injection de sulfamidés à la Souris n'a donc entraîné l'apparition de granulations de Heinz qu'à partir d'une dose élevée de sulfanilamide. L'injection de sulfapyridine et de sulfathiazol ne produit pas d'altérations globulaires importantes. La réticulocytose de la Souris ne semble pas affectée par ces injections. Le taux des réticulocytes se trouve normalement compris entre 50 et 200‰.

Ces résultats ne sont pas superposables à ceux de MOESCHLIN² et de HURSCHLER³ qui signalent des taux importants d'hématies à granulations de Heinz après injection d'une quantité de sulfapyridine du même ordre de grandeur que celles que nous avons administrées. Nos observations sont au contraire négatives. Le sulfathiazol n'a pas fait non plus apparaître de granulations de Heinz dans nos expériences; la sulfanilamide a produit des granulations après action prolongée. Ici encore, nous ne trouvons à ces divergences d'autre explication, que l'emploi de techniques d'examen différentes, plus spécifiques dans le cas de nos observations.

Chez une série de malades traités par la sulfanilamide, le sulfathiazol, la sulfapyridine, nous n'avons pas observé l'apparition de granulations de Heinz.

Conclusions: *In vitro*, à des concentrations voisines des taux rencontrés au cours de la sulfamidothérapie, dans le plasma, les sulfamidés ne produisent pas de granulations de Heinz par action directe sur les hématies. *In vivo*, la sulfanilamide à fortes doses fait apparaître

des granulations de Heinz chez la Souris. Sulfapyridine et sulfathiazol n'en produisent pas dans les mêmes conditions.

A. LAMBRECHTS, A. NIZET¹ et EL KHADY

Institut de Clinique et de Policlinique médicales, Prof. L. BRULL, Université de Liège, le 4 avril 1947.

Summary

In vitro, experiments on sulfonamides show that these substances are without action on the red cells, in respect to the formation of Heinz's corpuscles, at the blood concentration generally obtained in therapeutic practice.

In vivo, the presence of Heinz's granules was noted after the injection of large sulfanilamide doses in the white mouse, but not after the administration of sulfapyridine and sulfathiazole. Therapeutical doses of all these drugs did not give rise to Heinz's corpuscles in several patients.

¹ Aspirant du Fonds National Belge de la Recherche scientifique.

Action de l'acide folique sur l'hématopoïèse chez l'animal normal

Au cours de recherches sur les substances qui règlent la teneur du sang en ses divers éléments figurés, nous avons été amenés à nous demander si l'acide folique agit sur l'hématopoïèse d'animaux normaux. La figure ci jointe montre que tel est bien le cas; il semble que ceci n'ait pas encore été observé¹.

Cette figure se réfère à une jeune lapine de notre élevage que nous avons suivie du point de vue sanguin du 3^{me} au 8^{me} mois de sa naissance. A jeun et en dehors des périodes d'expérimentation, le nombre des leucocytes ne s'est jamais élevé au dessus de 8 à 9000/mm³. La valeur globulaire – ou charge des hématies en hémoglobine – qui chez l'animal normal reste assez stable a subi quelques fluctuations: d'un chiffre relativement élevé chez le lapin (1,08) elle est passée à une valeur plus basse et plus normale (0,88); mais ce qui est essentiel, c'est que ce passage s'est toujours fait par paliers successifs et au moyen de transitions très nuancées dont nous trouvons un exemple dans la figure.

¹ Voir en particulier les revues de C. A. DOAN, Am. J. med. Sci. 212–257 (1946) et de J. P. SOULIER, Le Sang 17, 330 (1946).

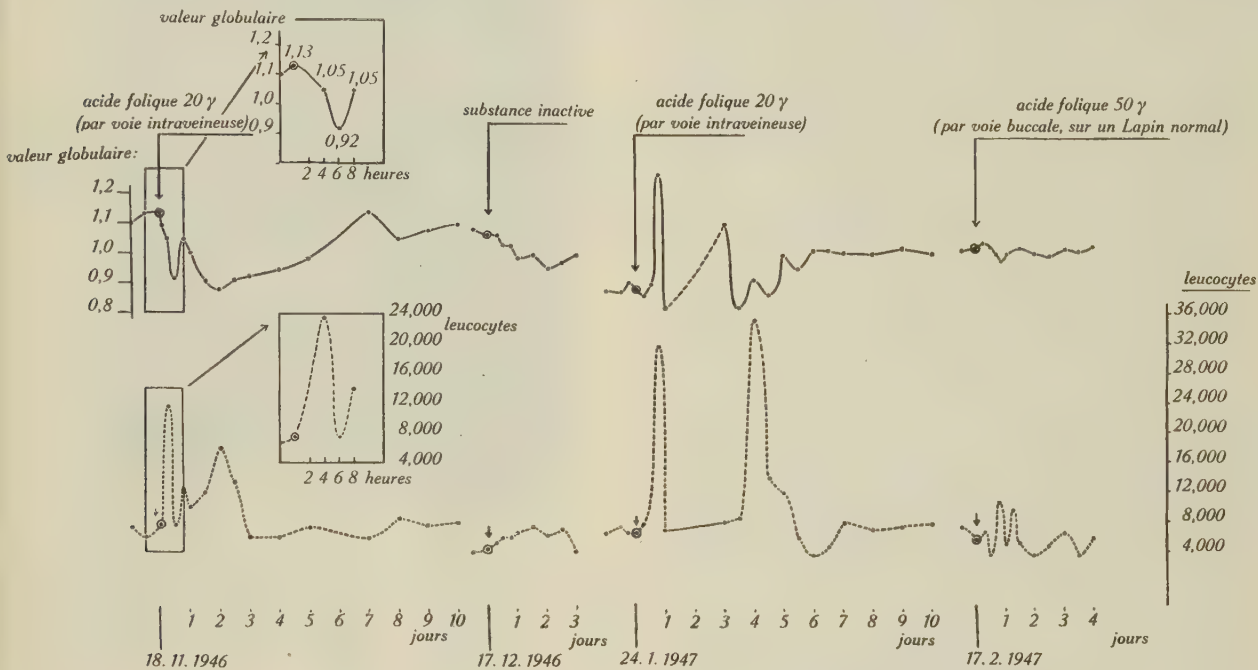
¹ NIZET, loc. cit.

² MOESCHLIN, loc. cit.

³ HURSCHLER, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 438 (1941).

Le 18 novembre 1946, les 24 janvier, 17 février et 4 mars 1947, cette lapine a reçu 20 γ d'une solution bicarbonatée d'acide folique¹ dans les veines. Chaque fois, cette injection a provoqué un déséquilibre sanguin dont l'ampleur dépasse de beaucoup la marge des variations spontanées. Ce déséquilibre intéresse au moins deux des éléments du sang: les érythrocytes et les leucocytes. Pour ces derniers, l'action est particulièrement marquée; elle n'est en aucune manière sous la dépendance des phénomènes digestifs: notre lapine était restée à jeun tout le jour de l'injection. Le leucocytose atteint chaque fois des valeurs élevées; qui croissent à

l'injection, apparaissant irrégulièrement entre la 2me et la 8me heure, il y a un premier phénomène souvent discret, toujours très fugace; la leucocytose en particulier ne dure pas plus de une à deux heures et échappe facilement à l'observation. Ceci est illustré par les deux petites courbes encadrées, à l'échelle horaire. Ce phénomène est suivi d'un deuxième qui est souvent plus intense ou tout au moins plus prolongé. Il apparaît dans le courant de la 2me, de la 3me ou même de la 4me journée. Sur cette réaction viennent quelque fois s'en greffer d'autres: par leur intensité, elles ne semblent pas être un reliquat de la réaction initiale, mais cons-



chaque injection. Les maxima observés ont été successivement de 23 000, 35 000, 70 000 et 84 000 éléments par mm³. En ce qui concerne les érythrocytes, c'est la charge en hémoglobine, la valeur globulaire qui varie. Lorsqu'on porte en courbe ces variations de la valeur globulaire on obtient des figures qui diffèrent d'un animal à l'autre et chez le même animal au cours d'essais successifs: ou bien la valeur globulaire augmente ou bien elle diminue; elle peut aussi baisser après avoir augmenté. Ce qui compte, c'est la valeur et la rapidité de la dénivellation. Avant de retourner à la valeur initiale, ce qui se fait au bout de 8 jours, environ, on observe une suite d'oscillations d'amplitude décroissante.

Ces effets semblent absolument généraux. Nous les avons observés sur 8 lapins d'âge et de sexe différents que nous avons traités avec des doses d'acide folique variant de la dose seuil (10 γ) à 130 γ . Les fortes doses, pas plus que les doses répétées, ne semblent augmenter ni la durée ni l'intensité des réponses. Donné par voie buccale, l'acide folique semble perdre toute son action sur l'hématopoïèse normale: avec 50 γ nous n'avons eu aucune variation de la valeur globulaire et les variations des leucocytes étaient très peu significatives (voir l'essai à droite de la figure).

A ne considérer que le sang circulant, l'acide folique paraît agir d'une manière complexe. Dans la journée de

titrer un phénomène indépendant. Il est vraisemblable que la persistance de ce déséquilibre sanguin n'est pas due à l'acide folique lui même mais à des corps résultant de sa transformation dans l'organisme.

Nous nous préoccupons de savoir si ces phénomènes sont liés à des modifications des organes hémo-poïétiques ou à une simple mobilisation des éléments sanguins déjà libérés.

M. LOURAU et G. MARINONE

Institut de biologie physico-chimique, Service de physiologie, Paris, le 20 mars 1947.

Summary

After intravenous injections of 10 γ or more of folic acid to normal rabbits the following phenomena are observed in the blood: a rapid variation of the colorimetric index: a marked leucocytosis. The figure illustrates these phenomena which are very fugitive, particularly the leucocytosis.

Histochemical analysis by X-rays of long wavelengths

In a series of works LAMARQUE¹ and co-workers and others showed that it is possible to obtain, in relatively considerable enlargement, clear and distinct microradio-

¹ Nous tenons à remercier encore une fois Monsieur le Professeur C. A. ELVEHJEM pour l'envoi d'un échantillon d'acide folique synthétique.

¹ P. LAMARQUE, J. Radiol. et Electr. 20, 325 (1936); J. Belge Radiol. 27, 109 (1938).

grams of thin biological tissue sections. In 1946 ENGSTRÖM^{1,2} showed that, by means of X-ray absorption spectrography combined with microradiography, it is possible to make a quantitative elementary analysis of certain elements within very small parts of a biological tissue, in certain cases of the individual cell. This analytical procedure is based upon the measurement of the absorption of monochromatic X-rays within a very small surface of an object, e. g. a microtome section of a tissue. By repeating the measurement procedure in a series of wavelengths lying on different sides of a long wave absorption edge for the sought-for element, the amount of the latter can be calculated. For the theoretical basis of the analysis reference should be made to ENGSTRÖM².

Owing to the fact that the biologically interesting elements have low atomic numbers, their characteristic absorption edges lie within the extremely soft X-ray region, which involves technical difficulties, as the apparatus employed for obtaining long wave monochromatic X-rays is rather complicated.

For measurements where very great accuracy is not necessary, and for microradiography with long wave filtered primary radiation, the simple apparatus described below is appropriate. Fig. 1A shows a longitudinal section through the apparatus. The anode *A*, the position of which is adjustable in high vacuum, is isolated from the rest of the X-ray tube by means of a porcelain tube and has positive voltage. The focus is coated with platinum. The filament, which is oxide-coated, is arranged to give a line focus. The anode *A*, the tube body *B*, and the cathode *C*, are water-cooled. All the vacuum packings are effected with rubber. Fig. 1B shows a cross section through the tube as used for microradiography with primary radiation. The tube is evacuated to high vacuum through the channel *V* (see Fig. 1C) and is closed in the front by the aluminium foil *F*, which serves at the same time as a filter. The primary radiation thus passes the foil and impinges subsequently on the specimen and the film, which are in good contact with each other at *S*. The specimen chamber is evacuated by means of a special vacuum system through *E*. With a reasonably long exposure time, it is possible to obtain good microradiograms in wave-lengths up to c. 30 Å (c. 400 V) on a fine-grained film e. g. Ilford High Resolution or Eastman Type 548-0.

With the use of characteristic secondary K-radiation the tube is employed according to Fig. 1C. Opposite the emergence aperture for the primary radiation is placed a plug *H*, on which is soldered the metal or rubbed in the element whose characteristic radiation is desired. The specimen and the film are placed at *P*, and the evacuation takes place through *E*.

The characteristic radiation is relatively monochromatic when K-radiation is employed, and L—and longer wave radiation is filtered off. In the following table is shown a series of analysis results, when secondary radiation was employed. In micro-cuvettes holding 1 mm³ which are inserted at the place of the specimen *P* in Fig. 1C, the amount of iron in water solutions of known iron-content was determined. The analysis was made at normal pressure.

Secondary radiation from 28 Ni and 27 Co was employed. These K-radiations have wave-lengths lying on either side of the K-absorption edge and iron, 1.74 Å. The mass absorption coefficients for secondary radiation from Ni and Co in iron are 314 and 67 respectively. The

absorption of the X-rays in the specimen was measured photographically-photometrically, and the calculations made according to ENGSTRÖM¹.

Fe taken 10 ⁻⁶ g/mm ²	Fe found 10 ⁻⁶ g/mm ²	Error %
13.0	14.4	+ 10.8
23.6	23.8	+ 0.8
23.6	21.6	- 8.5
23.3	23.1	- 0.9
46.3	45.7	- 1.3

A histological application is as follows: In Fig. 2 is shown a microradiogram of a section of skin, taken with filtered primary radiation, with a tube voltage of 800 V, corresponding to an effective wave-length of ≈ 20 Å. The magnification is 70 times, and it appears from the photograph that, when this extremely soft radiation is employed, in respect to X-ray absorption the skin

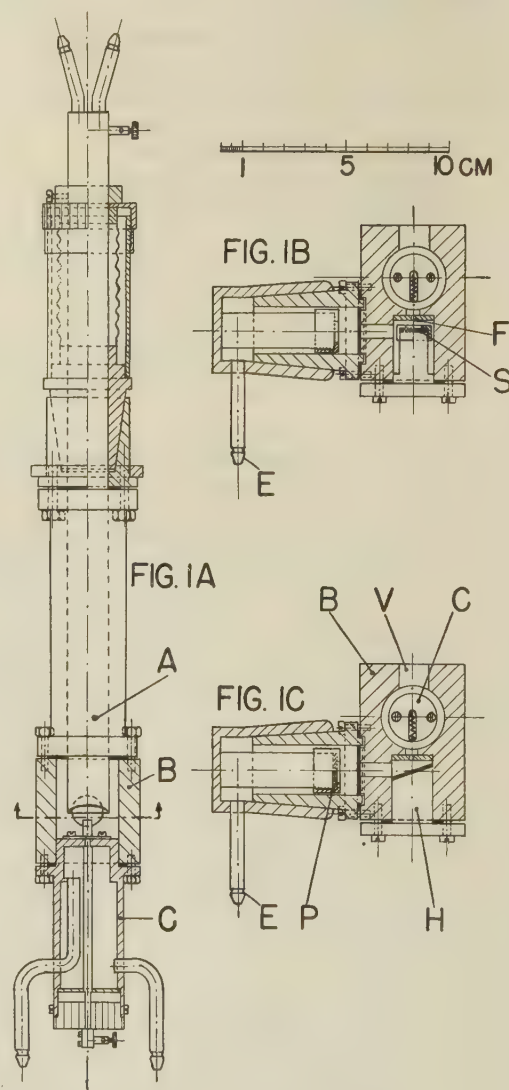


Fig. 1. X-ray tube for primary and secondary microradiography.

¹ A. ENGSTRÖM, *Nature* 158, 664 (1946).

² A. ENGSTRÖM, *Acta Radiol.* (Stockholm), Suppl. LXIII (1946).

¹ A. ENGSTRÖM, *Acta Radiol.* (Stockholm), Suppl. LXIII (1946).

consists of layers sharply delimited from each other, one outer, more strongly absorbing one, corresponding to the Stratum Corneum, and one inner, more weakly absorbing one, corresponding to the other layers of the skin. The border between the skin and the underlying connective tissue appears clearly. If, instead, an exposure is made of this section with characteristic secondary radiation from ^{16}S and ^{17}Cl with K-radiation

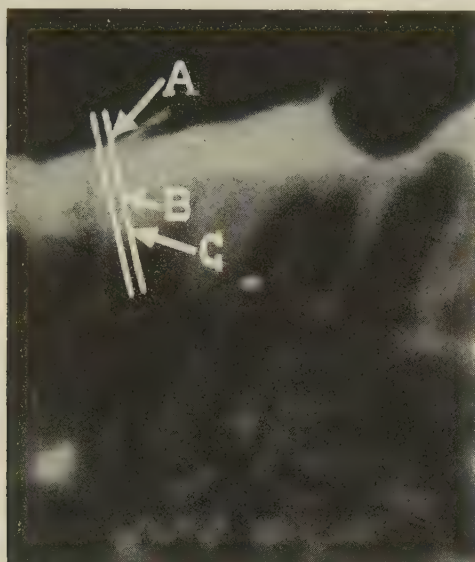


Fig. 2. Microradiogram of a section of skin.

5.36 and 4.72 Å respectively, the sulphur content in different parts of the skin can be determined. The K-absorption edge for sulphur has the wave length 5.00 Å. The results of such a sulphur determination appear from Fig. 3. The absorption of the X-rays was measured by the photographic-photometric method. For measurements of the photographic density which always takes place directly on the X-ray film, the technique and apparatus, worked out by CASPERSSON¹ for measuring the light absorption in individual cell-details, was employed. The size of the measurement surface was $1000\ \mu^2$, owing to the fact that even exposures at 5.36 and 4.72 Å respectively revealed a division in homogeneous layers of the skin. The amount of sulphur is given in 10^{-10}

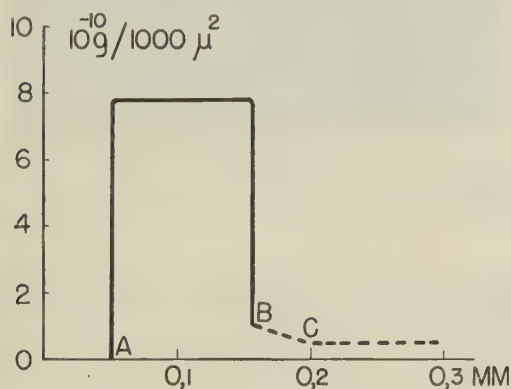


Fig. 3. Determination of sulphur in different layers in skin. Compare Fig. 2.

g/1000 μ^2 , and the measurement surface is shifted along the line A–B–C in Fig. 2. The thickness of the section is 15 μ .

With the filtered primary radiation, measurements were also made in the region of the K-absorption edges of oxygen and nitrogen, but these measurements could not give quantitative data direct, as the breadth of the radiation band was too great. In the case of exposures with these extremely soft X-rays, very small amounts of high atomic elements also stand out in contrast to, e.g., ordinary tissue. By allowing certain substances in the tissue to react with heavy elements, e.g. glycogen with iodine, nucleic acids with lanthanum ions, protein with phosphotungstic acid, etc., and then determining these heavy elements in the cell or a part of the tissue section with long wave primary radiation, a kind of "X-ray staining" is obtained. Thus it seems possible, at least semi-quantitatively, to determine in this manner certain groups of substances on a histo- and cytochemical scale.

The investigation has been aided by a grant from the Swedish Medical Research Council.

A. ENGSTRÖM and B. LINDSTRÖM

Department for Cell Research, Karolinska Institutet, Stockholm, April 6, 1947.

Résumé

Description d'un appareil pour l'enregistrement de microradiogrammes avec des rayons X extrêmement mous. Il convient aussi bien à l'emploi du rayonnement primaire filtré qu'à celui du rayonnement secondaire caractéristique. Ce dernier rend possible une analyse cyto- et histo chimique au moins semi-quantitative.

Les effets de l'autotransplantation préportale de la thyroïde chez la Rate

Les recherches récentes de GOLDEN et SEVERINGHAUS¹, de ENGEL², de LIPSCHÜTZ³, ont montré que les transplants d'ovaire ont, chez la Rate, la Lapine ou la Cobaye, une action très différente sur l'équilibre endocrinien, suivant qu'ils sont transplantés soit dans la région axillaire ou les muscles du dos, soit dans le mésentère ou dans la rate. Dans ce dernier cas l'animal prend le type ovariectomisé, car les produits sécrétés par le transplant ovarien sont drainés vers le parenchyme hépatique qui a la propriété de les inactiver, tant *in vitro* qu'*in vivo* (SILBERSTEIN⁴, RONDONI⁵ ZONDEK⁶, ISRAEL⁷, BISKIND⁸, HELLER⁹, SCHILLER¹⁰).

Or, comme les hormones œstrogènes naturelles, la thyroxine est plus active par voie parentérale que *per os*. Il nous a paru intéressant de suivre le sort de thyroïdes transplantées en amont du tronc porte. MANLEY et

¹ GOLDEN, SEVERINGHAUS, Inactivation of estrogenic hormone of the ovary by the liver, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 39, 361 (1938).

² ENGEL, A study of inactivation of ovarian hormone by the liver, Endocrinology 35, 70 (1944).

³ LIPSCHÜTZ, Study of the gonadotrophic activity of the hypophysis *in situ*, Nature 157, 551 (1946).

⁴ SILBERSTEIN, MOLNÁR, ENGEL, Klin. Wschr. 12, 1694 (1933).

⁵ RONDONI, CARMINATI, CORBELLINI, Z. Physiol. 24, 171 (1934).

⁶ ZONDEK, Skand. Arch. Physiol. 70, 133 (1934).

⁷ ISRAEL, MERANZI, JOHNSTON, Am. J. med. Sci. 194, 835 (1937).

⁸ BISKIND, Endocrinology 28, 894 (1941).

⁹ HELLER, Science 99, 145 (1944).

¹⁰ SCHILLER, Endocrinology 36, 715 (1945).

¹ T. CASPERSSON, J. Roy. Micr. Soc. 60, 8 (1940).

MARINE¹ semblent être les seuls à avoir transplanté la thyroïde dans la rate ou le péritoine au cours de leurs recherches sur le conditionnement nerveux de la sécrétion thyroïdienne. La transplantation intrasplénique leur a paru plus difficile que celle faite ailleurs et ne leur a permis d'observer aucune particularité.

Nous rapportons ci-dessous les constatations histophysiologiques faites à l'autopsie de rates albinos, âgées de 175 jours, sacrifiées 90 jours après une thyroïdectomie totale, suivie d'autogreffe juxtasplénique, intrasplénique ou intramésentérique de la thyroïde.

1^o Etat des transplants

Les transplants thyroïdiens juxtaspléniques sont entourés d'une capsule conjonctive mince qui se réfléchit sur la rate et sur le pancréas (fig. 1).

Les transplants intra-spléniques ont une capsule constituée par des fibres précollagènes et collagènes. Elle est en continuité avec le réticulum splénique (fig. 2 et 6).

Les transplants intra-mésentériques sont entourés d'un conjonctif très mince en continuité avec celui du mésentère (fig. 3).

Dans tous les cas il existe, à l'intérieur de cette capsule, un tissu thyroïdien fonctionnel. Les vésicules sont petites ou moyennes, leur épithélium est très haut, les noyaux sont gros, ronds et centraux. Des vacuoles de BENSLEY existent dans toutes les cellules. Par places l'aspect de l'épithélium est franchement adénomateux.

La lumière des vésicules est presque toujours vide; seules les vésicules périphériques contiennent des restes d'une colloïde qui prend énergiquement le bleu d'aniline.

Des mitoses des cellules thyroïdiennes existent sur toutes les coupes (fig. 4).

Le conjonctif intervésiculaire est d'aspect normal sauf au centre des transplants volumineux, où il est hypertrophié. Quelques foyers de cellules histiocytaïres chargées de fer figuré existent dans le conjonctif des transplants intraspléniques. Le conjonctif des transplants intramésentériques est particulièrement riche en labrocytes.

Les vaisseaux, venus des organes voisins, sont gorgés de sang; la congestion des transplants est intense (fig. 5).

En somme, la hauteur de l'épithélium, l'abondance des vacuoles de Bensley, la rareté de la colloïde, la fréquence relative des mitoses, la congestion intense démontrent que les transplants sont en état d'hyperactivité, dans la mesure où l'histologie permet de le dire.

2^o Etat des autres organes

Les ovaires des animaux sont lutéinisés; les follicules de taille moyenne sont rares.

L'état de l'arbre génital correspond à celui des ovaires.

L'examen des surrénales montre un certain tassement des cellules de la zone glomérulaire; la zone interne de la réticulée est le siège d'une hypertrophie nette des fibres conjonctives. Du fer figuré y existe en assez grande abondance.

La détection histochimique du *glycogène hépatique* révèle, chez les animaux thyroïdectomisés à thyroïde transplantée une augmentation considérable par rapport aux rates témoins de même portée, alimentées d'une manière identique.

¹ MANLEY, MARINE, Studies in thyroid transplantation, I, Data relative to the problem of secretory nerves, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 12, 202 (1915).

L'hypophyse des rates porteuses de transplants thyroïdiens préportaux est volumineuse. L'examen cytologique du lobe antérieur permet de constater une

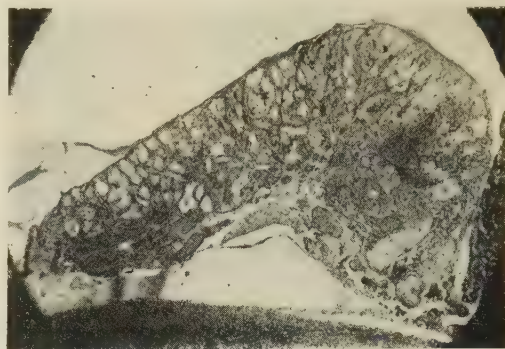


Fig. 1. Autotransplant thyroïdien juxtasplénique. Fix. Bouin; col. trichrome de Masson. Microphoto 35 diamètres.

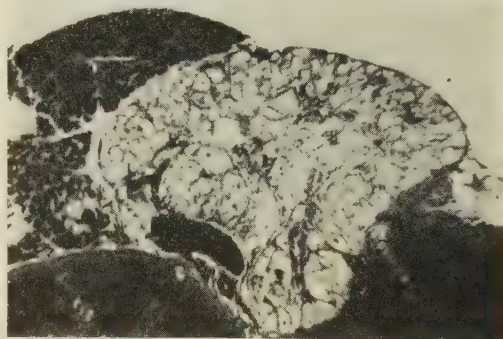


Fig. 2. Autotransplant thyroïdien intrasplénique. Fix. Bouin, col. Azan. Microphoto 20 diamètres.

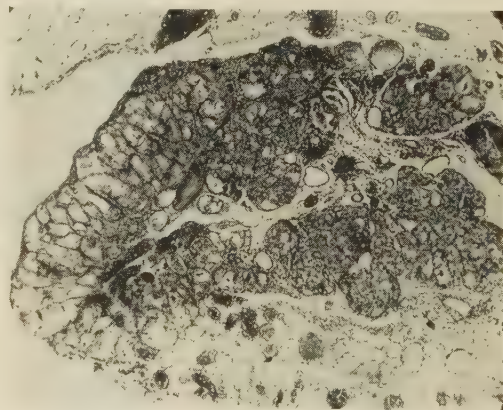


Fig. 3. Autotransplant thyroïdien intramésentérique. Fix. Bouin, col. trichrome de Masson. Microphoto, 40 diamètres.

diminution nette du nombre des cellules éosinophiles ainsi que l'existence de nombreux éléments basophiles vacuolisés.

3^o Discussion

L'aspect des transplants est celui de la thyroïde en état d'hyperfonctionnement; l'examen des coupes ne laisse aucun doute à cet égard.

Cependant, l'étude des autres organes montre, au contraire, des signes d'hypofonctionnement thyroïdien.

L'activité ovarienne semble ralentie. Les modifications morphologiques des surrénales rappellent celles qui ont été décrites après thyroïdectomie et que To-

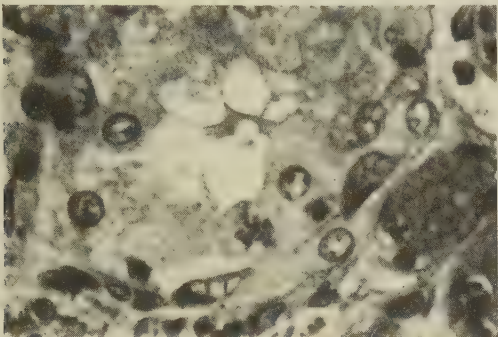


Fig. 4. Détail d'un autotransplant thyroïdien intra-splénique; une métaphase dans une cellule thyroïdienne. Fix. Bouin, triple col. de Prenant. Microphoto 500 diamètres.

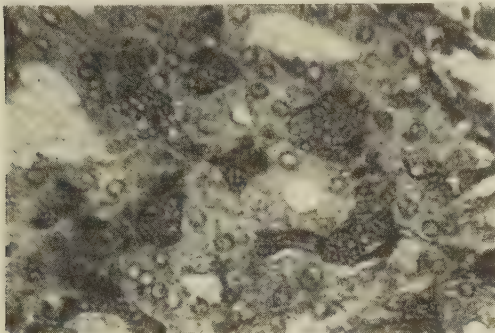


Fig. 5. Détail d'un autotransplant thyroïdien juxta-splénique. Congestion intense des capillaires. Fix. Bouin, col. van Gieson. Microphoto, 400 diamètres.

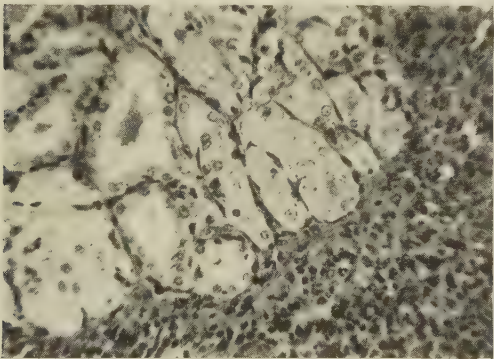


Fig. 6. Zone de jonction d'un autotransplant thyroïdien intra-splénique et de la rate. Fix. Bouin, col. van Gieson. Microphoto, 180 diamètres.

NUTTI¹ considère comme traduisant un hypofonctionnement. Le taux du glycogène hépatique est très supérieur à celui des témoins, la différence étant suffisamment nette pour être appréciée par les techniques histo-

chimiques.

Quant à l'état de l'hypophyse, la raréfaction des cellules éosinophiles et la vacuolisation des éléments baso-

philes sont considérées comme étant, chez le Rat, la traduction cytologique de la thyroïdectomie.

La coexistence, chez les mêmes animaux, d'un état d'hypothyroïdie et de transplants histologiquement actifs dans le territoire de la veine porte s'explique en admettant que la sécrétion thyroïdienne est inactivée au niveau du foie. En effet, les autres organes ne recevant plus les produits normaux de l'activité thyroïdienne, leurs modifications histologiques s'expliqueraient d'elles-mêmes. D'autre part, l'hypophyse réagirait à l'absence, dans la circulation générale, d'hormone thyroïdienne par une production accrue d'hormone thyroïdienne, d'où les aspects d'hyperfonctionnement observés au niveau des transplants.

Conclusion. En cas d'autotransplantation de la thyroïde de la rate albinos dans le territoire de la veine porte on constate que les transplants sont, histologiquement, très actifs; par contre, l'examen histologique des autres organes met en évidence des signes d'hypothyroïdie au niveau des surrénales, du foie et de l'hypophyse. Cette contradiction apparente s'explique en admettant l'inactivation de l'hormone thyroïdienne par le foie.

M. GABE et L. ARVY

Laboratoire d'anatomie et d'histologie comparées de la Sorbonne, Paris, le 13 avril 1947.

Zusammenfassung

90 Tage nach einer in der Gegend der Pfortader erfolgten Autotransplantation der Schilddrüse bei weiblichen Albinoratten zeigt die histologische Untersuchung der Transplantate alle Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit. Dem entgegengesetzt befinden sich Nebenniere, Leber und Hypophysis in dem als Folge der Schilddrüsenextirpation beschriebenen Zustand. Dieser scheinbare Widerspruch stützt die Annahme einer Inaktivierung des Schilddrüsenhormons durch die Leber.

Wirkungsmechanismus des Urethans bei Leukämien

Der auffallende therapeutische Effekt des Urethans ($\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$, d. h. dem Äthylester der Carbaminsäure) auf die chronischen Leukämien¹ wird durch verschiedene Untersuchungen in bezug auf seinen eigentlichen Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt näher untersucht². PATERSON hatte bei mit Urethan behandelten Karzinompatienten einen Abfall der Leukozyten festgestellt, so daß man annehmen konnte, der Effekt des Urethans sei lediglich eine Folge einer allgemeinen depressorischen Wirkung des Urethans auf das Knochenmark. Wir haben deshalb zuerst bei gesunden Menschen (6 Fälle), die über längere Zeit (30–40 Tage) täglich 4 g Urethan zu sich nahmen, die Veränderungen des Blutbildes und des Knochenmarkes untersucht. Es kam dabei in 5 von 6 Fällen zu einem deutlichen Abfall der Lymphozyten, während die Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten sowie die Retikulozyten nicht merkbar beeinflußt wurden. Im Knochenmark (Sternalpunktat) ergab die Auszählung der Mitosen vor und nach 14–22 Tagen kontinuierlicher Urethanverabreichung in 3 Fällen keine Verminderung des Mitoseindex der Erythroblasten, und auch die in zwei Fällen leichte

¹ PATERSON, HADDOW, THOMAS und WATKINSON, Lancet 150, Nr. 6402, 677 (1946).

² MOESCHLIN, Schweiz. med. Wschr. 1947 (im Druck).

¹ TONUTTI, Z. mikr.-anat. Forsch. 52, 33 (1942).

depressorische Wirkung auf die Mitosen der Granulozytopoese schwankten noch im Bereiche der Fehlergrenzen. Beim *Kaninchen* konnte mit täglich 1 g pro 4 kg auch nach einer während 92 Tagen fortgeführten Behandlung keine Veränderungen des Blutbildes hervorgerufen werden. *Zusammenfassend zeigt also das Urethan in den therapeutisch angewandten Dosen außer einer depressorischen Wirkung auf die Lymphozyten keine deutliche Beeinflussung der normalen Leuko-, Erythro- oder Thrombopoese.*

Bei *chronisch-myeloischen Leukämien* zeigte das Knochenmark- (Myelogramm) und das Milzpunktat (Splenogramm) nach 30–40 Tagen Urethantherapie außer einer deutlichen Zunahme der Erythroblasten keine wesentlichen Veränderungen des weißen Zellbildes. Im besondern fällt im Vergleich zur Arsen- oder Röntgentherapie, wo es zu einer weitgehenden Verschiebung der unreifen weißen Zellreihe nach der reifen Seite hin kommt, beim Urethan das Weiterbestehen des leukämischen, d. h. nach der unreifen Seite hin verschobenen Zellbildes in Knochenmark und Milz auf. Das gleiche gilt auch für die chronisch lymphatischen Leukämien, bei denen die prozentualen Lymphozytenwerte in Milz und Knochenmark im Vergleich mit der starken Abnahme der Zellen im peripheren Blut prozentual relativ nur wenig zurückgehen. Dagegen nehmen auch hier die Erythroblasten deutlich zu. *Das Urethan zeigt also im Gegensatz zum Arsen keinen ausreifenden Einfluß auf die leukämische Zellreihe.*

Die Berechnung der prozentual vorkommenden Mitosen (Mitoseindex) ergab unter dem Einfluß des Urethans für die granulozytopoetische, leukämisch entgleiste Reihe einen Abfall der Mitoseaktivität um über die Hälfte des früheren Wertes, während der Mitoseindex der Erythropoese auf das Doppelte empor-schnellte. *Die günstige Wirkung des Urethans bei chronisch-leukämischen Erkrankungen ist also, wie damit erstmals nachgewiesen wird, eine Folge der elektiven starken Drosselung der pathologisch entgleisten leukämischen Zellreihe, bei nur wenig oder fehlender depressorischer Wirkung auf die Zellteilung der normalen Blutzellen.*

Dieses Moment ist in Anbetracht der von HADDO¹ in tierexperimentellen Untersuchungen gefundenen deutlichen Hemmung gewisser Tumoren wahrscheinlich ein weiterer Hinweis dafür, daß wir in den Leukämien eigentliche Neoplasien vor uns haben. In diesem Zusammenhang sei auf die Wichtigkeit dieser Befunde für die weitere Forschung nach ähnlichen Stoffen der therapeutischen Beeinflussung der Mitoseaktivität der Malignome hingewiesen, indem hier erstmals eine Substanz vorliegt, die imstande ist, die Zellteilung neoplastisch entgleister Zellen in mehr oder weniger starkem Maße *elektiv* zu hemmen. Es ist vielleicht zu hoffen, daß es der weiteren Forschung gelingen wird, mit ähnlichen Stoffen auch bei anderen neoplastischen Erkrankungen eine chemotherapeutische Beeinflussbarkeit zu erzielen, wie dies klinisch schon von PATERSON mit dem Urethan bei gewissen Malignomen beobachtet werden konnte.

SVEN MOESCHLIN

Medizinische Universitätsklinik Zürich, den 22. Februar 1947.

Summary

Examinations of the blood and bone-marrow in healthy persons and patients with chronic leukemia have shown that the remarkable influence of urethane in

chronic leukemias is due to an elective inhibition of the karyokinesis of the leukemic "neoplastic" cells. On the other hand the mitosis of the normal blood-cells is influenced hardly, or not at all, with the same therapeutical doses. Contrary to arsenic, urethane does not cause any increased maturation of the immature leukemic cells. Therefore the cell formula in the bone-marrow and the spleen is very little changed except for a marked increase of the erythroblasts. The importance of this finding (elective inhibition of the karyokinesis) for further investigation in the treatment of neoplastic diseases is discussed.

La libération des deux acides nucléiques au cours de l'autolyse des bactéries et sa signification

Nous avons rapporté, ici même, que la culture d'un colibacille, dans le filtrat de culture d'un autre colibacille, peut parfois amener le premier germe à subir une mutation «dirigée» lui imposant les caractères antigéniques propres au second germe et nous avons montré que le principe inducteur en cause est l'acide désoxyribonucléique de ce second germe, considéré sous sa forme originelle hautement polymérisée¹. C'est à partir des bactéries mortes, toujours présentes en plus ou moins grand nombre dans les cultures, que se produit la libération de l'acide désoxyribonucléique, au cours de l'autolyse subie par les germes sous l'action de leurs propres enzymes. Une libération simultanée d'acide ribonucléique se produit (l'acide ribonucléique est inactif dans le processus des mutations dirigées). Toutefois, durant l'autolyse, les deux acides nucléiques tendent non seulement à se détacher, le premier du noyau bactérien, le second du cytoplasme bactérien, pour passer dans le milieu ambiant, mais aussi à subir des dépolymérisations et des décompositions chimiques plus ou moins poussées du fait des enzymes. On se trouve ainsi en présence de phénomènes complexes qui paraissent mériter une étude systématique.

Nous voudrions indiquer, ici, quelques premiers résultats concernant la mise en liberté, dans le milieu ambiant, des deux acides nucléiques, au cours de l'autolyse de diverses bactéries. Nous laisserons actuellement de côté, pour y revenir ultérieurement, l'état de polymérisation sous lequel se trouvent ces acides.

Voici la technique que nous avons adoptée pour la préparation des autolysats. Les bactéries, cultivées sur gélose pendant 20 heures à 37° C, sont recueillies et lavées au sérum physiologique. Après mise en suspension dans 10 fois leur poids de sérum physiologique, elles sont tuées par agitation avec du chloroforme, puis abandonnées à l'autolyse à 37° C pendant 2 jours. On élimine, par centrifugation, les débris bactériens et le liquide clair est additionné d'acide acétique jusqu'à précipitation maximum (p_H quelque peu variable d'une bactérie à l'autre, mais se situant généralement autour de 3,5–4,0). Une fraction nucléoprotéidique précipite², qu'on purifie par une série de redissolutions en milieu faiblement alcalin (p_H 8) et de reprécipitations acétiques. Finalement, on la lave à l'alcool, puis à l'éther et on la dessèche dans le vide. Le rendement en nucléoprotéide est très variable d'un germe à l'autre. L'ana-

¹ A. BOIVIN, A. DELAUNAY, R. VENDRELY et Y. LEHOULT, Exper. 1, 334 (1945); 2, 139 (1946). – A. BOIVIN et R. VENDRELY, Exper. 3, 32 (1947).

² Après cette précipitation acétique optimum, il ne reste que de petites quantités d'acide nucléique dans le liquide surnageant.

¹ HADDO, Nature 157, 501 (1946).

lyse de la fraction nucléoprotéidique est alors pratiquée et comporte le dosage des matières minérales éventuellement présentes, de l'azote total, du phosphore total, des purines totales (par précipitation cuivreuse), du désoxyribose selon DISCHE (réaction à la diphénylamine) et du ribose selon BIAL-MEJBAUM (réaction à l'orcine). Cela permet de calculer la teneur en protéines, en acide nucléique total, en acide désoxyribonucléique et en acide ribonucléique. Les protéines représentent entre 70 et 80 pour 100 du produit et le bloc des deux acides nucléiques entre 20 et 30 pour 100. Nous nous sommes spécialement intéressé aux proportions relatives des deux formes d'acides nucléiques.

Parallèlement, nous avons analysé les corps bactériens non autolysés, pour déterminer leur teneur en acide désoxyribonucléique, en mettant en œuvre la technique indiquée antérieurement par nous¹. Enfin, et à titre comparatif, nous avons isolé, pour analyse, le bloc des deux acides nucléiques extrait des bactéries par une technique «à la soude» de type classique. Pour cela, les germes ont été tout d'abord traités pendant 3 heures par de l'acide trichloracétique N/4, afin d'en éliminer au maximum les matières glucidiques macromoléculaires (polysaccharides spécifiques libres des germes à «Gram positif», complexes antigéniques glucido-lipido-peptidiques des germes à «Gram négatif»), puis soumis à l'action de la soude N à 0° C, pendant une heure. Après neutralisation, puis acidification nette par l'acide acétique, on a centrifugé, pour séparer un liquide clair, qu'on a additionné d'acide chlorhydrique jusqu'à virage au bleu du papier au rouge congo, puis de son propre volume d'alcool à 95° C, dans le but d'assurer la séparation de l'acide nucléique. Le produit a été recueilli par centrifugation, lavé à l'alcool, à l'éther, puis desséché dans le vide. A l'analyse, il apparaît comme renfermant entre 85 et 95 pour 100 d'acide nucléique.

Nous groupons, dans le tableau ci-dessous, les données que nous ont fournies diverses bactéries, en indiquant, dans chaque cas, le rapport de l'acide désoxyribonucléique à l'acide nucléique total.

Tableau I

Nom des germes	Rapport ac. désoxyribo dans : ac. nucl. total		
	les bactéries	la fraction nucléo- protéidique libérée par autolyse	l'acide nucléique total extrait à la soude
Staphylocoque (S. 72)	0,24	0,54	0,12
Colibacille (K ₂) . . .	0,30	0,69	0,21
Bacille typhique . .	0,29		0,15
Bacille pyocyanique .		0,64	

Ainsi, la technique à la soude, qui permet de retirer des bactéries la majeure partie de l'acide nucléique, fournit un mélange trop pauvre en acide désoxyribonucléique, par rapport aux germes totaux. Cela tient à la libération plus aisée de l'acide ribonucléique cytoplasmique et moins aisée de l'acide désoxyribonucléique nucléaire. Par contre, la technique par autolyse, qui ne livre jamais qu'une petite partie de l'acide nucléique

bactérien total, conduit à un mélange beaucoup plus riche en acide désoxyribonucléique que les germes originaux. Sans doute, est-ce l'effet de processus enzymatiques détruisant plus rapidement l'acide ribonucléique que l'acide désoxyribonucléique. Nous avons en cours des recherches destinées à suivre les phénomènes d'autolyse en fonction du temps et à voir dans quelle mesure la destruction des deux acides nucléiques peut être prévenue par des inhibiteurs enzymatiques divers (en particulier par le citrate de sodium, inhibiteur de la désoxyribonucléase d'après McCARTY¹) ou leur sortie favorisée par des teneurs diverses en électrolytes du milieu². Nous avons déjà retiré du Colibacille une ribonucléase, dont nous avons poussé assez loin la purification; nous reviendrons ultérieurement sur elle.

Quoiqu'il en soit, un fait apparaît en pleine lumière: la mise en liberté, dans le milieu ambiant, au cours de l'autolyse de diverses bactéries, de quantités notables d'acide désoxyribonucléique d'origine nucléaire et capable d'agir éventuellement sur les cultures des germes voisins pour les faire entrer en mutation dirigée.

La facile mobilisation de l'acide désoxyribonucléique bactérien, par autolyse, explique certaines constatations familières à ceux qui tentent de colorer les noyaux des bactéries. On sait comment ROBINOW³ a pu obtenir de magnifiques images des noyaux bactériens, en colorant les germes au Giemsa après action ménagée de l'acide chlorhydrique. Nous avons donné l'explication chimique du succès de cette technique⁴ et notre collègue TULASNE⁵ a retrouvé des noyaux chez plusieurs espèces bactériennes en utilisant la technique de ROBINOW légèrement modifiée. Or, il faut opérer sur des cultures toute jeunes (tout petit nombre d'heures) pour bien voir les noyaux. Dès qu'on s'adresse à des cultures de 24 heures, on ne rencontre que peu d'éléments montrant le gros noyau arrondi caractéristique. Pour une part, cela peut tenir au fait que les bactéries des cultures toute jeunes, encore en phase de latence préparatoire à la multiplication, sont de taille bien plus grande (2, 3, 4 ou 5 fois) que les bactéries en multiplication exponentielle ou que les bactéries en repos; cela facilite beaucoup la distinction du noyau et du cytoplasme. Mais pour une très large part, certainement, intervient cet autre fait que dans une culture de 24 heures beaucoup de germes (la grande majorité souvent) sont déjà morts et en voie d'autolyse et que par conséquent leur noyau a plus ou moins subi une désorganisation avec départ extracellulaire (ou au moins diffusion intracellulaire) de son constituant caractéristique, l'acide désoxyribonucléique. Il sera intéressant – nous avons amorcé l'étude de la question avec TULASNE – de voir dans quelle mesure la cytologie des bactéries peut permettre de déterminer la

¹ M. McCARTY, J. gen. Physiol. 29, 123 (1946).

² On sait comment A. E. MIRSKY et A. W. POLLISTER (p. ex. Biol. Symp. 10, 247 (1943) et Adv. Enzym. 3, 1 [1943]) sont parvenus à isoler des nucléoprotéides à base d'acide désoxyribonucléique à partir de tissus animaux, en recourant à ClNa N. Appliquée directement au colibacille, la même technique – nous nous en sommes assuré – ne conduit à aucun résultat et A. E. MIRSKY et A. W. POLLISTER (J. gen. Physiol. 30, 117 (1946) viennent de s'en convaincre à leur tour. Quant aux petites quantités de désoxyribonucléoprotéide obtenues par ces auteurs, à partir des pneumocoques, elles proviennent probablement d'une simple autolyse de ces germes, si sensibles à l'autodésintégration enzymatique.

³ C. F. ROBINOW, Proc. Roy. Soc. London B 130, 299 (1942); J. Hyg. 43, 413 (1944); Addendum, par ROBINOW, au livre de DUBOS: The bacterial Cell (1 vol., 1945).

⁴ R. VENDRELY et J. LIPARDY, C. r. Acad. Sci. 223, 342 (1946).

⁵ R. TULASNE, C. r. Soc. Biol., sous presse (1947). – R. TULASNE et R. VENDRELY, C. r. Soc. Biol., sous presse (1947).

proportion de germes encore vivants¹ et de substituer, au moins de façon approximative, une rapide coloration sur lame à la laborieuse numération des microbes vivants par les procédés usuels.

R. VENDRELY

Institut de chimie biologique de la Faculté de médecine de Strasbourg, le 28 février 1947.

Summary

The existence of a process of directed mutation for a *Bacterium coli* through the action of the desoxyribonucleic acid released by another *Bacterium coli* during its autolysis raises the question of the behavior of the two sorts of nucleic acids during the autolytic desintegration of the bacterial cell. Working with several germs, we have seen that autolysis releases a nucleoproteidic fraction containing from 20 to 30 per cent of nucleic acid. The desoxyribonucleic acid represents 50 to 70 per cent of the total nucleic acid; this value is very much higher than that of the initial germs, which contain but 20 to 30 per cent. The signification of the easy mobilization of the desoxyribonucleic acid by autolysis is discussed, according to the observations made in using ROBINOW's method of nuclear staining.

¹ Dans le cas spécial des levures *S. STRUGGER* (Flora 37, 73 [1943]) a déjà montré que l'emploi de certains colorants acridiniques permet de distinguer aisément cellules vivantes et cellules mortes.

Essais de solubilisation et de détoxification de la Tyrothricine

La Tyrothricine¹ est un antibiotique extrait du *Bacillus brevis* par DUBOS². Cet extrait s'oppose au développement de micro-organismes gram-positifs, *in vivo* et *in vitro*, et agirait à la façon d'un principe toxique plutôt que comme une enzyme. La Tyrothricine est un mélange de deux composants, actifs séparément, la gramicidine et la tyrocidine, obtenables sous forme cristalline. En général, à côté d'autres substances inactives, la gramicidine et la tyrocidine représentent respectivement 20 % et 50 % du poids total de la Tyrothricine totale. Ces substances peuvent être séparées et cristallisées en utilisant le fait que le chlorhydrate de la tyrocidine est beaucoup moins soluble dans l'éther que la gramicidine.

La Tyrothricine, la tyrocidine et la gramicidine – cette dernière beaucoup moins cependant – donnent dans l'eau distillée exempte d'électrolytes, de très stables solutions colloïdales. La gramicidine et, tout spécialement, la tyrocidine, se comportent comme des substances modifiant la tension superficielle. Cette propriété de la tyrocidine permet à la gramicidine de se maintenir d'une façon stable en solution colloïdale. Elle explique également l'action biologique de la tyrocidine: au point de vue physico-chimique, la substance se comporte comme un détergent cationique et possède les propriétés toxiques de ce genre de composé. Dans toutes les applications de la gramicidine, cette substance a été employée sous

forme de Tyrothricine, c'est-à-dire en association avec la tyrocidine,

1° parce que la présence de tyrocidine dans le mélange augmente la stabilité de la solution colloïdale de gramicidine;

2° parce que la tyrocidine possède, par elle-même, une certaine activité *in vivo*, même contre les gram-négatifs;

3° parce que la Tyrothricine pourrait contenir des substances actives autres que la gramicidine et la tyrocidine, substances que la purification de l'extrait pourrait enlever.

La Tyrothricine ne peut être injectée en raison de son action hémolytique et de son action toxique sur les globules blancs. A l'heure actuelle, son emploi est limité aux infections localisées, accessibles à l'irrigation ou à l'application directe. Son emploi par injection serait intéressant à deux points de vue: le prix de la Tyrothricine est très inférieur à celui de la Pénicilline et son action n'est pas limitée par les conditions de conservation requises pour la Pénicilline.

Ceci étant, il nous a paru intéressant d'éprouver la possibilité d'employer, sous certaines conditions, la Tyrothricine en injection. Pour cela:

1° la suspension colloïdale n'était pas souhaitable et

2° l'action toxique sur les globules sanguins devait être annihilée.

Il semblerait que ce double but peut être atteint en un temps. Les solutions obtenues sont d'une limpidité parfaite et l'action toxique sur les érythrocytes et les polynucléaires suspendus dans du Ringer glucosé contenant 100 γ par cm³ de Tyrothricine traitée se révèle nulle. – D'autre part, la Tyrothricine ainsi traitée maintient *in vitro*, aux mêmes dilutions, la même action antibiotique que la Tyrothricine native. Il en est de même pour l'injection intrapéritonéale, chez la souris, contre plusieurs doses léthales de pneumocoques. Les essais en injection dans la circulation sont en cours.

Les souris injectées sous la peau avec la Tyrothricine pure perdent, à l'endroit de l'injection et parfois à d'autres places, leurs poils sur une surface d'environ 1,5 cm². La peau est à nu sans irritation visible. – Les souris traitées à la Tyrothricine formolée n'offrent pas cette particularité.

Nous relatons dans le protocole ci-après, le mode opératoire et le résultat obtenu qui nous ont permis de faire état des épreuves positives relatées ci-haut.

L'activité antibactérienne de la tyrocidine est inactivée par les protéines sériques. Au contraire, celle de la gramicidine est exaltée par l'addition au milieu-test de 1 % d'albumine sérique. Le milieu de culture fut donc le suivant: Peptone 1 %, Na₂HPO₄ 1,5 %, Glucose 0,5 % (filtré Seitz), Albumine sérique 1 % (filtré Seitz).

On dissout les deux premières substances dans l'eau distillée, on ajuste à p_H 7, on autoclave à 120°, 20'. A 80 cm³ de milieu, on ajoute 20 cm³ de solution d'albumine sérique à 5 % (Bovine Plasma-fraction F. Armour, Chicago) et 10 cm³ de glucose à 5 %. On inocule avec 1 cm³ de culture de 12 h. On répartit stérilement par 5 cm³ dans des tubes contenant 0,1 cm³ des différentes dilutions de la solution-mère de Tyrothricine, à 2 % dans l'alcool, dans l'eau distillée.

L'activité d'une bonne Tyrothricine descend généralement à 0,1 à 0,2 γ par cm³.

*

E. HERRELL, Penicillin and other antibiotic Agents. W. B. Saunders Cy., Philadelphia and London, 1946.

¹ J. HENDERSON, The Statue of Tyrothricin as an Antibiotic Agent for Topical Application, J. Am. Pharmac. Ass. 35, 141 (1946).

² J. DUBOS and R. D. HOTCHKISS, Origin, Nature and Properties of Gramicidin and Tyrocidin, Trans. a. Stud. College Phys. Philadelphia, 4 Ser., 10, 11 (1942).

Tyrothricine formolée

1° 49 cm³ eau distillée stérile
+ 1 cm³ solution alcoolique Tyrothricine à 2%
= solution colloïdale opalescente.
Agit *in vitro*, à la dose d'une fraction de γ au cm³ (0,2 γ) durant 6 jours. Après 2 mois d'étuve à 37° C, la solution est encore active à 2 γ par cm³.
Cette solution fut mon témoin.

Voici les modifications qui lui ont été apportées:

2° 49 cm³ eau distillée stérile
+ 1 cm³ solution alcoolique Tyrothricine à 2%
+ solution commerciale de Formaldéhyde q. s. ad 3,5⁰/₀₀
= solution colloïdale brisée. Précipitations en gros amas.
Etuve 37° C durant 6 jours.
Après agitation, agit à la dose de 1 γ par cm³ durant 6 jours. Le même résultat est obtenu après exposition de la solution formolée à 37° C durant 2 mois.
Sans agitation, le liquide surnageant est inactif.
Le précipité est soluble dans l'alcool. Cette solution alcoolique ne donne plus de solution colloïdale avec l'eau.

3° Solution alcoolique de Tyrothricine à 2%
+ solution commerciale de Formaldéhyde q. s. ad 3,5⁰/₀₀
Etuve à 37° C durant 6 jours.
49 cm³ eau distillée stérile
+ 1 cm³ solution alcoolique formolée de Tyrothricine
= solution limpide sans précipité.
Cette solution est active à la limite de 0,4 γ par cm³ durant 5 jours. L'exposition de cette solution durant deux mois à l'étuve à 37° C ne change pas sa limite d'activité.

4° Des essais furent faits avec des solutions de concentrations croissantes en Tyrothricine jusqu'à 10%.
Solution alcoolique à 3–4–5–10% de Tyrothricine
+ solution commerciale de Formaldéhyde q. s. ad 3,5⁰/₀₀
Etuve à 37° C durant 6 jours.
49 cm³ eau distillée stérile
+ 1 cm³ de ces différentes solutions alcooliques formolées de Tyrothricine
= solutions colloïdales comme en 1°, même activité.
Les solutions à pourcentages en Tyrothricine supérieurs à 4 γ par cm³ donnent des précipités croissant en importance en raison directe de ces pourcentages.

Ces précipités se redissolvent dans l'alcool et ces solutions donnent des suspensions colloïdales avec l'eau. Il y a tendance vers la stabilisation parfaite à 4 γ au cm³ du produit formolé.

Les souches microbiennes utilisées furent un staphylocoque doré, un staphylocoque citreus, le streptocoque non hémolytique, souche Lancefield (H₆₀D₁₅ – groupe D).

J. LEURQUIN

Laboratoire A. CHRISTIAENS, Bruxelles, le 12 décembre 1946.

Summary

As Tyrothricin – DUBOS's discovery of the antibiotic agent extracted from cultures of *B. brevis* – does not give true aqueous solutions and retains, in the colloïdal state of the usually employed solutions, toxic properties for polymorphonuclear blood cells, we have attempted to effect the solubilization and detoxification of this compound. Treatment with formalin in given proportions results in making it water-soluble. The action of the formalin-treated compound on blood cells suspended in Ringer's solution seems to show a loss of toxicity. Subcutaneous and intramuscular injections in mice do not give visible general toxic effects, and the experiments incite to further investigations in this direction.

Le benzopyrène, fluorochrome vital pour les cellules épidermiques d'*Allium cepa*

A. GRAFFI a démontré que certains corps stéroïdes et en particulier des hydrocarbures cancérigènes pénètrent à l'intérieur des cellules animales ou végétales *in vivo* et qu'ils se fixent sur des granulations qu'il pense être des mitochondries. Pour contrôler ces faits et pour vérifier s'ils sont compatibles avec la vie cellulaire, nous avons étudié le comportement des cellules épidermiques du bulbe d'*Allium cepa* vis-à-vis du benzopyrène. L'épiderme débité en carrés de 5 mm de côté environ était placé dans une solution faite selon le procédé de GRAFFI, c'est-à-dire que le benzopyrène dissous dans la glycérine à l'ébullition était maintenu à l'état moléculaire par l'adjonction de sérum. Les proportions choisies étaient les suivantes: benzopyrène 0,01 g; glycérine 10 g; sérum 10 g. Cette solution diluée avec de l'eau conserve sa limpidité et sa fluorescence bleue. Déjà à la concentration en benzopyrène de 1:1 million, correspondant à une concentration de 1:1000 de glycérine, on constate après une minute l'apparition d'une fluorescence du cytoplasme, particulièrement intense aux deux pôles cellulaires, et distribuée en petits grains périphériques dans certaines cellules. Les échantillons placés dans l'eau ou dans une solution témoin de glycérine-sérum ne présentent qu'une fluorescence primaire diffuse et légère. Les cellules ayant absorbé le benzopyrène sont encore susceptibles de plasmolyser sous l'influence du nitrate de potassium hypertonique avec la même vitesse et sous la même forme, généralement convexe, que pour les séries contrôle. La déplasmolyse n'est pas modifiée non plus. Recherchant une action des rayons ultra-violets par l'intermédiaire d'un effet photodynamique éventuel, nous avons soumis les cellules imprégnées de benzopyrène au rayonnement de la lampe à analyse Hanau de 20 minutes à 2 heures et nous n'avons pas constaté de différence notable quant à la plasmolyse et à la déplasmolyse par rapport aux cellules ayant séjourné dans des solutions témoin ou dans l'eau.

P. COTTET

Institut et jardin botaniques de l'Université de Berne, le 25 mars 1947.

Summary

In the epidermic cells of *Allium cepa* stained with a benzopyrene-glycerol-serum medium the fluorescence microscope shows a blue cytoplasmic fluorescence. The cells which have absorbed benzopyrene plasmolyze and deplasmolyze in the same time as the control cells. No photodynamic effect could be observed when stained cells were irradiated with ultra-violet light.

Zur Austestung von Wachstumsinhibitoren für Tuberkelbazillen *in vitro*

Die gebräuchlichste Testmethode zur Prüfung von Wachstumsinhibitoren für Tuberkelbazillen besteht darin, die Substanzen synthetischen Nährflüssigkeiten (LONG-, SAUTON- oder LOCKEMANN-Medium) beizumischen und die Menge der als Oberflächenschwimmkultur gewachsenen Bakterien mit entsprechenden Kontrollkulturen zu vergleichen. Auf diese Weise konnten zahlreiche Stoffe gefunden werden, die ganz verschiedenen Körperklassen angehören, und die zum Teil noch in sehr geringen Konzentrationen das Tuberkelbazillenwachstum hemmen.

Wählt man nun an Stelle der genannten Kulturmedien das KIRCHNER¹- oder das DUBOS-Milieu², die neben einfachen definierten Bestandteilen noch Serum respektive «Tween 80» enthalten, und prüft unter diesen Bedingungen verschiedene als wirksam bekannte Hemmstoffe, so erfährt die Wertigkeitsskala dieser Inhibitoren beträchtliche Änderungen (Tabelle I). Während das Hemmvermögen einzelner weniger Stoffe in allen Kulturmedien in denselben Größenordnungen liegt, so sind bei den meisten andern die zur Wirksamkeit notwendigen Grenzkonzentrationen sehr viel höher, wenn in KIRCHNER- oder DUBOS-Medium getestet wird. Wir werden a. a. O. ausführlicher auf diese Verhältnisse eingehen und erwähnen hier lediglich die wichtigsten Punkte unserer Versuchsergebnisse.

Tabelle I

Die Abhängigkeit des Hemmvermögens verschiedener Substanzen auf Tuberkelbazillen vom Kulturmedium

Substanz	Kleinste eben noch hemmende Konzentration* in Nährmilieu nach		
	LOCKEMANN	KIRCHNER	DUBOS
β -Naphthylamin ³	1:400 000	1:1 000	>1:1 000
p-Phenetidin ³	1:800 000	>1:1 000	1:1 000
p-Aminodi-phenylmethan ⁴	1:800 000	1:1 000	>1:1 000
Promin ⁵	1:5 000	1:2–4 000	1:1 000
Sulfathiazol	1:25 000	1:1 000	1:4 000
Chaulmoogra-säureester (Moogrol)	1:50 000	1:1 000	1:1 000
Streptomycin	1:600 000	1:100 000	1:500 000

* in Mol/l

Es hat sich folgendes gezeigt:

1. Serum und «Tween 80» reduzieren die Hemmkraft zahlreicher Stoffe in ähnlichem Umfang.

2. Diese antagonistische Beeinflussung ist sowohl bei Serum wie bei «Tween 80» an bestimmte Konzentrationen dieser Antagonisten gebunden.

3. Dieser Antagonismus ist auch auf festen Agar-nährboden, sofern sie Serum oder «Tween 80» enthalten, zu beobachten.

4. Der antagonistische Effekt von «Tween 80» kann durch geeignete Verdünnung dieses «detergent» von dessen Diffusionswirkung auf die Tuberkelbazillen⁶ getrennt werden.

5. In Serum- und «Tween 80»-freien Medien liegt die Hemmkraft der geprüften Inhibitoren bei Tiefen- und Oberflächenwachstum in derselben Größenordnung⁷.

¹ O. KIRCHNER, Zbl. Bakt. I Orig. 124, 403 (1932).

² R. J. DUBOS und B. D. DAVIS, J. exp. Med. 83, 409 (1946).

³ H. BLOCH, H. LEHR und H. ERLNMEYER, Helv. chim. acta 28, 1406 (1945).

⁴ H. BLOCH, G. BRUBACHER, H. ERLNMEYER und E. SUTER, Helv. chim. acta (im Druck).

⁵ M. I. SMITH, E. W. EMMART und B. B. WESTFALL, J. Pharmacol. 74, 42 (1942).

⁶ R. J. DUBOS, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 53, 361 (1945).

⁷ Diese Feststellung gilt nur bei Beimpfung mit relativ großen Inocula. Beimpft man dagegen mit sehr wenig Bakterien, so erweist sich die Tiefenkultur als empfindlicher für die Wirkung verschiedener Hemmstoffe⁸.

⁸ W. F. DREA, J. Bact. 48, 547 (1944).

Die Bedeutung dieser Befunde für die *in vitro*-Auswertung tuberkulostatischer Substanzen liegt auf der Hand, besonders wenn man berücksichtigt (siehe Tabelle I), daß zwei im Tierversuch wirksame Präparate, Promin und Streptomycin, im Gegensatz zu vielen andern durch Serum und «Tween 80» nur unwesentlich enthemmt werden.

Wir behalten uns die Diskussion dieses Phänomens für die erwähnte ausführliche Mitteilung vor; ebenso wird dort über Versuche zu einer experimentellen Deutung dieses Antagonismus berichtet werden.

HUBERT BLOCH, H. ERLNMEYER und EM. SUTER

Hygienisches Institut und Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel¹, den 15. März 1947.

Summary

The addition of serum or «Tween 80» to a synthetic culture medium for tubercle bacilli considerably reduces the inhibitory effect of various substances with the exception of streptomycin and promin, whose effect is less weakened, and which retain their tuberculostatic action to a considerable degree. The antagonistic effect of «Tween 80» is still recognizable in small dilutions where its diffusion effect can no longer be observed.

¹ Die Arbeit wurde durch einen Arbeitsbeschaffungskredit des Bundes ermöglicht, für dessen Gewährung wir auch an dieser Stelle danken.

Sur le mécanisme de l'oligurie du Chien brûlé

Nous avons constaté précédemment que, chez le Chien endormi au chloralose et recevant du liquide physiologique en infusion i. v. constante, la brûlure cutanée détermine une chute de la diurèse aqueuse¹. Nous avons montré ensuite que lorsque deux Chiens sont mis en circulation croisée carotidojugulaire, carotido-carotidienne ou jugulo-jugulaire, la brûlure de l'un des animaux provoque une baisse de la diurèse de l'autre, dans les mêmes conditions d'hydratation continue². Ces dernières expériences semblaient indiquer la production, chez l'animal brûlé, d'une substance anti-diurétique véhiculée par le sang. On sait que l'oligurie après brûlure étendue ou shock traumatique a été attribuée à des lésions hypothalamiques³, à l'hémolyse⁴, à une substance vasoconstrictrice, chimiquement indéterminée, ayant pour effet de réduire le débit sanguin du rein⁵. D'autre part, OLSON et NECHELES⁶ ont montré que chez l'animal brûlé, l'injection de plasma ou d'une solution de gélatine a peu d'effet sur la restauration de la diurèse. Par contre, suivant ces mêmes auteurs, une solution isotonique de sulfate sodique est active chez le brûlé et cela bien plus que du NaCl à 2%, la solution de Tyrode, le liquide physiologique contenant 0,87% de NaHCO₃, etc.

¹ G. BARAC, C. r. Soc. Biol. 140, 580 (1946).

² G. BARAC, C. r. Soc. Biol. (sous presse).

³ L. CHRISTOPHE, La Mort des Brûlés, 94 pages. Masson & Cie., Editeurs, Paris 1939.

⁴ R. J. BING, Bull. Johns Hopkins Hosp. 74, 161 (1944).

⁵ A. C. CORCORAN, R. D. TAYLOR, I. H. PAGE, Ann. Surg. 118, 871 (1943).

⁶ W. H. OLSON et H. NECHELES, J. lab. a. clin. Med. 30, 371 (1945).

Aussi, avant d'admettre l'apparition réelle d'une substance antidiurétique chez nos Chiens brûlés et poursuivre nos recherches vers sa mise en evidence plus certaine et éventuellement son identification, diverses objections, formulées par nous-même, devaient être écartées expérimentalement. Le but de cette note est de répondre par des faits à ces objections.

Première objection. La chute de la diurèse est due à l'hypoprotéinémie résultant, d'une part, de l'hydratation elle-même et, d'autre part, de l'extravasation d'une fraction importante des protéines plasmatiques, causée par la brûlure.

L'expérience ci-dessous répond à cette objection. Un Chien de 10,5 kg endormi au chloralose comme d'habitude, reçoit, en i. v., pendant toute la durée de l'expérience, du plasma frais de Chien, dilué au tiers, au moyen de liquide physiologique. Les prélèvements d'urine, la mesure de la pression artérielle et la brûlure, sont effectués comme dans nos expériences précédentes. Des prélèvements de sang artériel sont faits au cours de l'expérience et l'on dose, dans les sérums correspondants, l'azote total et l'azote non protéique, au microkjeldahl.

Résultats: Chien 10,5 kg. Brûlure 17 h 04 à 17 h 06. Surface brûlée 26 · 32 cm.

Heure	16,24	16,36	16,48	17,00	17,12	17,24	17,36
Press. art.	17,00	17,00	17,50	17,50	17,00	18,00	18,50
Urine cm ³ /h	14,50	16,50	13,00	30,00	7,50	10,00	5,00
N. prot.				6,95			7,20

Dans cette expérience, la diurèse tombe, 30 min après la brûlure, à 16%, alors que la protéinémie reste pratiquement inchangée.

Deuxième objection. La chute de la diurèse est due à une augmentation notable de la viscosité sanguine.

Semblable objection pouvait paraître, à priori, non fondée, puisque dans nos expériences antérieures, le Chien dont on suivait la diurèse, «le Chien des reins», recevait toujours du liquide physiologique en i. v. Cependant, comme l'hydratation instituée pouvait être insuffisante, il y avait lieu de soumettre ce deuxième facteur possible de l'oligurie, à la vérification expérimentale.

Les résultats, ci-dessous, répondent à cette deuxième objection. La marche générale de l'expérience est la même que précédemment, cependant qu'au lieu de plasma on infuse en i. v. du liquide physiologique. De plus, une carotide est dénudée ligaturée à son extrémité céphalique. On prélève, à différentes reprises, 10 cm³ de sang carotidien, citraté au dixième, dont on mesure la viscosité, à l'aide d'une pipette de 5 cm³, à double trait, effilée en capillaire, à son extrémité inférieure. La vitesse d'écoulement libre du sang est chronométrée, l'extrémité inférieure de la pipette plongeant dans de l'eau. Tous les sangs dont on détermine ainsi la viscosité sont à la même température. D'autre part, de petites prises de sang carotidien, de l'ordre de 0,3 à 0,4 cm³, sans anticoagulant, permettent de mesurer, au moyen de la technique de VAN-SLYKE et collaborateurs¹, les variations de la densité sanguine, au cours même de l'expérience.

¹ R. A. PHILLIPS, D. D. VAN SLYKE, V. P. DOLE, K. EMERSON, P. HAMILTON et R. ARCHBALD, Bull. U. S. Army Department, Dec. No. 71 (1943).

Résultats: Chien 13 kg. Brûlure 11 h 12 à 11 h 13. Surface brûlée 24 · 29 cm.

Heure	10,45	10,53	10,56	10,59	11,05	11,07
Press. art.	17,00					16,75
Urine cm ³ /h	24,00		65,00			67,63
Viscosité				71''		
Densité		1049			1048	

Heure	11,22	11,24	11,37	11,52	12,00	12,07
Press. art.	17,75		18,00	17,45		18,25
Urine cm ³ /h	19,20		12,00	14,80		11,60
Viscosité					72''	
Densité		1048				

Heure	12,10	12,37	12,52	12,56	13,12	13,15
Press. art.		17,45	18,00		18,50	
Urine cm ³ /h		5,20	4,00		3,3	
Viscosité				63''		57''
Densité	1047	1046			1046	

Dans cette expérience, la diurèse est tombée de 67,63 cm³/h à 3,3 cm³/h alors que la viscosité et la densité du sang, non seulement n'ont pas augmenté après la brûlure, mais, au contraire, diminué.

Troisième objection. La chute de la diurèse est due à une diminution importante de la masse plasmatique intravasculaire.

L'hydratation continue du Chien des reins et les résultats ci-dessus, faisaient prévoir une réponse négative. Il nous a toutefois paru qu'un contrôle expérimental s'imposait car:

1^o dans les brûlures étendues de l'Homme, avant tout traitement, la masse plasmatique peut diminuer de 50 % en deux heures¹;

2^o l'hydratation instituée dans nos expériences pouvait s'avérer insuffisante au maintien d'un volume plasmatique normal.

La mesure du volume plasmatique, chez le brûlé, au moyen de colorants ou de protéines radioactives, n'est pas possible, car, ainsi que l'ont montré COPE et MOORE², la perméabilité capillaire de la région brûlée augmente considérablement vis-à-vis de ces substances. Cependant, comme, suivant ces mêmes auteurs, cette altération de la perméabilité capillaire est limitée à la seule région brûlée, nous avons pensé que l'expérience, utilisant la circulation croisée, nous permettra de résoudre la question, en procédant comme suit: Chez un Chien endormi au chloralose, on mesure le volume plasmatique, en utilisant la technique décrite dans la note précédente. L'animal est ensuite hydraté comme d'habitude et mis en circulation croisée carotido-carotidienne avec un autre, lequel est brûlé, quelque temps après. Lorsque la diurèse du premier «le Chien des reins» a notablement diminué, on interrompt la circulation croisée et restaure, comme précédemment, celle du Chien dont on suit l'excrétion urinaire. On mesure alors à nouveau le volume plasmatique de ce Chien. Citons, à titre d'exemple, une expérience réalisée suivant le plan ci-dessus.

¹ L. COLEBROOK, T. GIBSON, J. P. TODD, A. M. CLARK, A. BROWN, A. B. ANDERSON et E. SEMESNOFF, Studies of Burns and Scalds (Reports of the Burns Unit, Royal Infirmary, Glasgow 1942-43), 210 pages. His Majesty's Stationary Office. London 1945.

² O. COPE et F. D. MOORE, J. clin. Invest. 23, 241 (1944).

Résultats: Chien à brûler 19,4 kg. Chien des reins 8,7 kg. Brûlure 12 h 24 à 12 h 27. La circulation croisée fonctionne de 11 h 47 à 13 h 24. Surface brûlée 40 · 25 cm.

Heure	12,00	12,12	12,24	12,36
Press. art.	14,50	14,50	16,00	15,75
Urine cm ³ /h	20,00	43,25	55,00	96,25

Heure	12,48	13,00	13,12	13,24
Press. art.	17,00	17,25	17,00	18,00
Urine cm ³ /h	85,00	38,00	27,00	14,00

Chien des reins { Volume plasmatique initial 537 cm³.
Volume plasmatique final 500 cm³.

En fin d'expérience, le plasma contient 250 mg Hb. %.

Dans cette expérience, 57 minutes après la fin de la brûlure, la diurèse du Chien des reins, c'est-à-dire, celle du Chien ayant reçu du sang de l'animal brûlé, mais non brûlé lui-même, est passée de 55 cm³/h à 14 cm³/h, alors que le volume plasmatique est resté pratiquement le même, la variation constatée, inférieure à 7 %, étant dans les limites d'erreurs de la méthode utilisée.

Conclusions. La chute de la diurèse survenant après la brûlure cutanée du Chien hydraté n'est due ni à l'hypoprotéïnémie, ni à l'augmentation de viscosité ou densité sanguines, ni à une réduction appréciable du volume plasmatique. Les expériences décrites dans cette note ne contredisent pas l'hypothèse suivant laquelle, la brûlure cutanée fait apparaître dans le sang une substance, antidiurétique vis-à-vis des reins *in situ*.

Nous poursuivons nos recherches dans ce domaine.

G. BARAC

Institut de clinique et de policlinique médicales, Université de Liège, le 4 janvier 1947.

Zusammenfassung

Die an chloralisierten, fortlaufend infundierten Hunden eintretende Verminderung der Diurese nach Hautverbrennung ist weder auf eine Hypoproteïnämie noch auf eine Erhöhung der Plasmaviskosität und auch nicht auf eine Reduzierung des Plasmavolumens zurückzuführen. Die mitgeteilten Versuche stützen vielmehr die Auffassung, daß durch Verbrennung ein antidiuretischer Stoff entsteht.

Enniatin, ein neues, gegen Mykobakterien wirksames Antibiotikum¹

Verschiedene Fusarien besitzen die Fähigkeit, andere Pilze² oder Bakterien³ antibiotisch zu hemmen. Bisher wurden aus dieser Imperfektengattung als chemisch

¹ Ausgeführt mit einem Beitrag aus den Arbeitsbeschäftigungskrediten des Eidg. Militärdepartements.

² C. L. PORTER, Am. J. Bot. 11, 168 (1924). – H. R. ROSEN und L. SHAW, J. Agr. Res. 39, 41 (1929). – R. WEINDLING, Phytopath. 24, 1141 (1934). – E. T. EDWARDS, J. Austral. Inst. Agr. Sci. 6, 91 (1940). – R. J. LEDINGHAM, Sci. Agr. 22, 688 (1942).

³ H. W. WILKINS und C. G. M. HARRIS, Brit. J. exper. Path. 24, 141 (1943). – S. A. WAKSMAN und E. HORNING, Mycologia 35, 47 (1943). – J. VONKENNEL, J. KIMMIG und A. LEMBKE, Klin. Wschr. 22, 321 (1943). – C. W. CARPENTER, Hawaii Plant Rec. 49, 41 (1945). – S. A. WAKSMAN, Microbial Antagonism and Antibiotic Substances. New York (1945), S. 264.

reine Antibiotika aber erst das Javanicin (C₁₅H₁₄O₆) und das nahe verwandte Oxyjavanicin (C₁₅H₁₄O₇) isoliert, zwei Pigmente, die im Kulturfiltrat von *Fusarium javanicum* Koorders vorkommen¹.

Im Rahmen einer Untersuchung über antibiotische Pilze verschiedener Herkunft ist es uns gelungen, aus einem *Fusarium* ein Antibiotikum zu isolieren, das sich durch seine chemischen und biologischen Eigenschaften von allen bisher beschriebenen Antibiotika unterscheidet. Wir ordnen das produktive *Fusarium*, Stamm ETH. 1523/8, nach WOLLENWEBER und REINKING² bei Sectio *Elegans* Wr., Subsectio *Orthocera* Wr. ein, wo es am besten zu der Beschreibung von *Fusarium orthoceras* App. et Wr. paßt. Andererseits weicht es in gewissen morphologischen Merkmalen so stark vom Typus ab, daß wir es als neue Varietät betrachten und nach der Herkunft des Pilzes (Remüs, Bezirk En, Unterengadin) *F. orthoceras* var. *enniatinum*³ nennen. Das im folgenden beschriebene Antibiotikum bezeichnen wir als Enniatin.

Enniatin ist in Wasser praktisch unlöslich. Es wird im Myzel des Pilzes angereichert und nur in Spuren an die Nährlösung abgegeben. Zur Gewinnung aktiven Myzels eignen sich verschiedene flüssige Medien; am besten bewährte sich bisher eine synthetische Nährlösung nach RICHARD mit folgender Zusammensetzung: Glukose 50 g; NH₄NO₃ 10 g; KH₂PO₄ 5 g; MgSO₄ · 7 H₂O 2,5 g; FeCl₃ · 6 H₂O 0,02 g; destilliertes Wasser ad 1 l. In Oberflächenkultur bei 27–30° C liefert *Fusarium* ETH. 1523/8 nach 16–18 Tagen eine Myzelaktivität von durchschnittlich 1000 Verdünnungseinheiten pro cm³ Nährlösung gegen *Mycobacterium paratuberculosis* ETH. 2001⁴. Ungefähr dieselben Aktivitätswerte lassen sich bei submerser Kultur in Schüttelkolben schon nach 4–5 Tagen erzielen.

Aus dem Ätherextrakt des Myzels wird das Enniatin als farblose, kristalline Substanz vom Smp. 121–122° C gewonnen. Es besitzt eine optische Aktivität von [α]_D²⁰ – 92° (C = ca. 1 % in Chloroform). Das Molekulargewicht (kryoskopisch in Benzol) beträgt 443 ± 13; die Analyse entspricht der Formel C₂₄H₄₂O₆N₂ (Mol.-Gew. 454,6). Enniatin wird alkalisch sehr rasch, sauer nur langsam desaktiviert.

Die Wirksamkeit von reinem Enniatin gegenüber verschiedenen Bakterien ist in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

	Verdünnungseinheiten pro g
<i>Mycobact. paratuberculosis</i> ETH. 2001	1 200 000
<i>Mycobact. phlei</i> ATCC. 354	310 000
<i>Mycobact. tuberculosis</i> (human.) ⁵ . .	100–500 000
<i>Bacillus subtilis</i> ETH. 2016	320 000
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC. 6538-P	160 000
<i>Bacterium coli</i> ETH. 2018	< 1000

¹ H. R. V. ARNSTEIN, A. H. COOK und M. S. LACEY, Nature 157, 333 (1946).

² H. W. WOLLENWEBER und O. A. REINKING, Die Fusarien. Berlin 1935.

³ Die Diagnose des Pilzes wird später publiziert.

⁴ Isolierung aus Ratte, erhalten von Prof. Dr. P. HAUDUROY, Lausanne. Die Einsaat beim Verdünnungsreihentest in Nährbouillon beträgt etwa 5 · 10⁴ Keime pro cm³.

⁵ Ausgeführt in den Forschungslaboratorien der Ciba AG., Basel (Prof. Dr. R. MEIER).

Wie man sieht, gehören Mykobakterien, darunter auch der Erreger der menschlichen Tuberkulose, der bei Enniatinkonzentrationen von 1:100 000 bis 1:500 000 *in vitro* total gehemmt wird, zu den am stärksten empfindlichen Arten. Versuche über die Wirksamkeit *in vivo* und über die Toxizität für Warmblüter sind im Gange. Bei anderen *Fusarium*isolierungen konnten zum Teil der gleiche, zum Teil ähnliche Stoffe festgestellt werden. Eine ausführliche Publikation befindet sich in Vorbereitung.

E. GÄUMANN, STEPHI ROTH und L. ETTLINGER
PL. A. PLATTNER und U. NAGER

Institut für spezielle Botanik und Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich, den 10. Februar 1947.

Summary

From the mycelium of *Fusarium orthoceras* App. et Wr. var. *enniatinum* n. v. we have isolated in crystalline form a new antibiotic substance called Enniatin. The chemical and biological characteristics of this substance are described. Enniatin is especially active *in vitro* against several mycobacteria.

Über eine Arbeitstheorie zu den Beziehungen zwischen dem Stadium einer Infektionskrankheit und der Höhe des Cholesterinspiegels im Blut

Es ist bekannt (z. B. THADDEA und FASSHAUER), daß das Serumgesamtcholesterin nach Nebennierenrindenhormongabe (NNR) auf Kosten des veresterten Cholesterins bei funktionstüchtigem retikuloendotheliale System (RES) erniedrigt wird. Demnach ist anzunehmen, daß bei NNR-Unterfunktion und geschädigtem RES ein äußerst niedriger Cholesterinspiegel im Blut vorliegt.

Eine Möglichkeit, dies zu überprüfen, liegt bei den Infektionskrankheiten vor. Die Angaben über die Cholesterinwerte im Blut bei diesen Krankheiten schwanken etwas. Die Literatur soll hier, da nur ein Befund und eine Theorie mitgeteilt werden soll, nicht im einzelnen diskutiert werden.

Bei der Schädigung der NNR und des RES im Verlaufe dieser Krankheiten kann gefolgert werden, daß hier zeitliche gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Höhe des Cholesterinspiegels und dem Stadium der Krankheit bestehen. Aus diesem Grunde wurden derartige Krankheitsfälle auf ihren Cholesteringehalt im Serum nach der Methode von MÜHLBOCK und KAUFMANN untersucht.

Es handelte sich um völlig komplikationslose, von STROEBE beobachtete Fälle von Infektionskrankheiten, die sich durch einen leichten Verlauf auszeichneten. Vor allem zeigten die Patienten mit einer Ausnahme (Nr. 11) keine Nierenbeteiligung und waren nicht ikterisch. (Das letztere ist von Bedeutung, da KLEIN zeigte, daß die gallensauren Salze die Cholesterinesterase im Blut hemmen.) Die Resultate mögen der Tabelle I entnommen werden, in die die Körpertemperatur und der Serumbilirubingehalt mit aufgenommen wurden.

Wie aus der Tabelle I zu ersehen, zeigen die Werte für Estercholesterin und freies Cholesterin ein etwas uneinheitliches Verhalten, während der Wert für das Gesamtcholesterin im Laufe der Erkrankung fast linear

ansteigt, um dann wieder in einigen Fällen abzusinken. Es wurde nun durch Extrapolation der Cholesteringehalt des «nullten Tages» (d. h. also des letzten Tages der Inkubationszeit) bestimmt. (Siehe Tabelle II.)

Die so errechneten Werte für den «nullten» Tag ergeben nun ein bedeutend klareres Bild als die anscheinend regellos nur tiefliegenden Werte der Tab. I. Man findet am «nullten» Tag der Krankheit, also am Tage vor dem Auftreten der klinischen Erscheinungen, einen Cholesterinwert, der weit unter der Norm liegt. Daß im Beginn der

Tabelle I
Analysenresultate

Kranker Nr.	Krankheitstag	Körpertemperatur	Bilirubin i. S.	Cholesterin in mg%				Diagnose
				gesamt	frei	Ester	%	
1	3	40,0	0,30	91	33	58	63	Scharlach
	9	37,2	0,25	123	41	82	69	
	17	36,8	0,30	161	55	106	65	
3	5	37,8	0,57	94	61	33	35	Scharlach
	9	36,4	0,25	108	38	70	64	
	14	36,7	0,25	188	57	131	69	
4	3	39,6		94	62	32	34	Scharlach
	7	36,7	0,54	118	51	67	57	
	15	36,4	0,50	156	61	95	69	
5	6	38,2	0,27	66	36	30	45	Masern
	10	36,0		95	37	58	61	
	18	36,1	0,22	136	46	90	66	
6	20	38,5		113	47	66	58	Typhus
	26	37,5		113	49	64	57	
	34	36,9		148	50	98	66	
	41	36,8		147	51	96	65	
	49	36,5		175	50	125	71	
7	5	39,3	0,44	90	33	57	63	tuberkulöse Pneumonie
	8	39,0	0,22	113	43	70	61	
	14	38,3	0,32	116	42	74	63	
	26	36,8		157	64	93	59	
8	48	36,3	0,32	176	55	121	68	Erysipel
	3	39,3	1,70	121	42	79	65	
	7	36,4		160	54	106	66	
9	15	36,4		172	58	114	66	Erysipel
	5	38,4	0,69	110	48	62	56	
	12	37,4	0,36	124	33	91	73	
	18	37,3		114	43	71	62	
11	39			190	56	134	70	Pyelitis
	11	39,8		137	52	86	62	
	14	38,1		148	54	94	63	
	21	37,6		177	49	128	72	
	31	36,8	0,32	223	64	159	71	
	38	36,8		198	84	114	57	normal
		37,0	1,00	151 bis 173	84 bis 101	63 bis 80	40 bis 46	

Erkrankung ein solcher Sturz der Werte, wie er hier errechnet wurde, auftritt, erscheint biologisch unwahrscheinlich. Es kann daher gefolgert werden, daß diese Senkung während der Inkubationszeit auftritt. Dies würde bedeuten: vermehrte Tätigkeit der Nebenniere und des RES in der Inkubationszeit. Bei Ausbruch der Krankheit müssen nun als Zeichen der im Abwehrkampf gegen die Erreger insuffizient gewordenen NNR und des RES die Cholesterinwerte im Blut wieder ansteigen und bei der Gesundung, falls sie überhöht waren, wieder zur Norm abfallen. (Diese letzten beiden Teile der Kurve sind aus den Angaben der Tabelle I ersichtlich.)

Tabelle II

Errechnetes Gesamtcholesterin am Tage vor Krankheitsausbruch (0. Tag)	Krankheit	Bemerkungen
75	Scharlach 1	
76	Scharlach 3	
78	Scharlach 4	
108	Erysipel 1	
98	Erysipel 2	
88	Pyelitis 1	
80	Tb.-Pneumonie	
70	Typhus	
44	Masern	

Bei einer Bestätigung der hier angedeuteten Theorie wäre es denkbar, daß man Menschen, die mit einer Ansteckungsquelle in Berührung kamen und infiziert sind, noch vor Ausbruch der Krankheit als «angesteckt» erkennen und absondern könnte. Darüber hinaus würde es sicher vorteilhaft sein, mit einer spezifischen Therapie schon vor dem Ausbruch der Krankheit zu beginnen. Wenn so auch wahrscheinlich nicht der Ausbruch der Krankheit verhindert werden kann, so müßte doch der Verlauf gemildert werden.

Aus diesem Grunde hält sich der Autor berechtigt, diesen Befund und seine Ansicht mitzuteilen, um zur Überprüfung anzuregen, da die zur Zeit in Deutschland herrschenden Verhältnisse es ihm unmöglich machen, in absehbarer Zeit selber den eventuellen Wert dieser Theorie zu überprüfen, ja es selbst unmöglich machen, eine vollständige Literaturübersicht zu gewinnen.

P. MARQUARDT

Abteilung für experimentelle Therapie an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br., den 27. November 1946.

Summary

By following the level of cholestherine in the blood in infectious diseases the possibility is afforded theoretically of determining the organism's reaction during the period of incubation, which may perhaps be of practical and theoretical importance.

Untersuchungen über die Genetik der Aposporie bei pseudogamen Potentillen

Die unreduzierten Embryosäcke der pseudogamen Potentillen können aus zwei ihrer Potenz nach verschiedenen Geweben der Samenanlage abstammen. Bei den einen Arten, z. B. *Potentilla argentea*, *canescens* und

praecox, entwickeln sie sich aus rein vegetativen Zellen der Chalaza (somatische Aposporie), bei den andern, z. B. *P. verna*, dagegen aus den generativen Zellen des Archespors (generative Aposporie oder Diplosporie). Die meisten pseudogamen Potentillen sind total apospor, erzeugen aber zum Teil gleichwohl Bastarde, da auch die unreduzierten Eizellen aposporer Embryosäcke durch den (stets reduzierten) Pollen befruchtet werden können. Einige wenige Arten der Gattung, z. B. *P. canescens*, bilden sowohl reduzierte wie auch unreduzierte Embryosäcke aus. Sie entwickeln dann zweierlei Bastarde, nämlich solche aus befruchteten reduzierten Eizellen (im folgenden als B_{II} -Bastarde bezeichnet) und solche aus befruchteten unreduzierten Eizellen (B_{III} -Bastarde). Wie aus Tabelle I ersichtlich ist, bestehen daher die Nachkommenschaften von *P. canescens* aus metromorphen (asexuell entstandenen) F_1 -Individuen, B_{II} - und B_{III} -Bastarden.

Tabelle I

Fortpflanzung der Elternpflanzen.

a beide Eltern generativ apospor; b beide Eltern somatisch apospor; c Samenpflanze somatisch apospor, Pollenpflanze generativ apospor.

Samenpflanze	Pollenpflanze	Nr.	F_1 -Generation		
			metrom.	B_{II}	B_{III}
a <i>P. verna</i> 4	<i>P. verna</i> 10	38/5	28	—	5
b <i>P. canescens</i> <i>P. praecox</i>	<i>P. argentea</i>	44/84	71	—	1
	<i>P. argentea</i>	38/14	28	—	1
c <i>P. canescens</i> <i>P. argentea</i> <i>P. argentea</i>	<i>P. verna</i> 3	38/26	20	1	—
	<i>P. verna</i> 10	42/68	73	—	1
	<i>P. verna</i> 10	43/79	42	—	1

Im Gegensatz zu den vier Elternpflanzen sind die von partiell und total aposporen Potentillen abstammenden Bastarde sowohl in der Aposporie wie in der Pseudogamie beträchtlich voneinander verschieden. Ordnet man die Hybriden wie in Tabelle II, so ist leicht ersichtlich, daß sie total oder doch hochgradig apospor sind, wenn sie von Eltern herkommen, deren Aposporietypus übereinstimmt (wenn also beide entweder generativ oder somatisch apospor sind). Unterscheiden sich die Eltern in dieser Eigenschaft, so variieren die Bastarde sowohl im Aposporie- wie im Pseudogamiegrad. Der eine Bastard, *P. argentea* × *verna*, 43/79,13, ist z. B. total, der andere, 42/68,52, partiell apospor, die Hybride 38/26,9 sogar rein sexuell.

Embryologisch stimmen die Bastarde der ersten Gruppe vollkommen mit den Elternpflanzen überein. Sie sind generativ apospor, wenn die Eltern generativ apospor waren, somatisch apospor, wenn die Eltern somatisch apospor waren. Es ist also offenbar nicht nur die Fortpflanzungsweise, sondern auch der besondere Aposporietypus von den Eltern auf die Bastarde übertragen worden. Daß dies tatsächlich zutrifft, geht einwandfrei aus den Resultaten der genetischen und embryologischen Analyse der Rückkreuzungsbastarde *P. canescens* × *verna* × *verna* hervor. Wie Tabelle II zeigt, entwickelte die sexuelle Hybride 38/26,9 nach Kreuzung mit generativ aposporen Rassen von *P. verna* zehn B_{II} - und einen B_{III} -Bastard. Drei der fünf bisher untersuchten B_{II} -Bastarde sind sexuell und, wie die embryologische Untersuchung ergab, nicht oder höchstens leicht apospor. Die restlichen 2 B_{II} -Bastarde und der B_{III} -Bastard haben sich dagegen als total apospor und

Tabelle II
Fortpflanzung der F_1 -Bastarde. – a–c gleiche Bedeutung wie in Tabelle I.

Samenpflanze	Pollenpflanze	Nr.	Nachkommenschaft			Phänotypus der F_1 -Bastarde	
			metrom.	B_{II}	B_{III}	Fortpflanzung	Es.-Entw.
a 38/5,24	<i>P. verna</i> 10	48/61	22	—	—	pseudogam	generativ apospor
b 44/94,21 44/94,21 38/14,13	<i>P. canescens</i>	45/120	10	—	—	} partiell pseudogam pseudogam	} somatisch apospor somatisch apospor
	<i>P. argentea</i>	45/119	21	1	—*		
	<i>P. verna</i> 10	44/83	39	—	—		
c 38/26,9 38/26,9 42/68,52 43/79,13	<i>P. verna</i> 3	42/66	—	1	—	} sexuell part. pseudog. pseudogam	} reduz. Es. z.T. somatisch aposp. somatisch apospor
	<i>P. verna</i> 10	42/64	—	9	1		
	<i>P. verna</i> 10	45/111	15	14	—*		
	<i>P. argentea</i>	44/95	9	—	—		

* Nachkommenschaft noch unvollständig.

total bzw. partiell pseudogam erwiesen. Embryologisch stimmen sie mit der Pollenpflanze überein: wir finden bei allen generative Aposporie. Damit ist erwiesen, daß die generative Aposporie durch den Pollen auf einen Teil der Nachkommenschaften der sexuellen Hybride $P. canescens \times verna$ übertragen worden ist.

Die mitgeteilten Resultate berechtigen uns dazu, die generative und mit geringer Wahrscheinlichkeit auch die somatische Aposporie als genetisch bedingt zu betrachten. Wegen des kleinen Umfanges der wenigen bisher untersuchten F_2 -Generationen können aber über die Einzelheiten des Erbanges der Pseudogamie noch keine endgültigen Aussagen gemacht werden. Immerhin ist durch die Kreuzungsversuche von A. und G. MÜNTZING¹ klar geworden, daß die Gene, welche die Pseudogamie und damit die Aposporie bewirken, rezessiv sein müssen. Da ferner in den Nachkommenschaften generativ aposporer Pflanzen nur generativ apospore Bastarde, in den Nachkommenschaften somatisch aposporer Pflanzen nur somatisch apospore Bastarde erscheinen, ist anzunehmen, daß die beiden Aposporietypen durch besondere Gene oder Gengruppen übertragen werden.

Wenn wir daher hier versuchen, einige Vorstellungen über die Vererbung der Aposporie pseudogamer Potentillen zu entwickeln, müssen wir, sofern die Elternpflanzen sich im Aposporietypus voneinander unterscheiden, zumindest von einem Dihybridschema ausgehen. Wir bezeichnen das Gen für generative Aposporie mit g , das Gen für somatische Aposporie mit s und schreiben infolgedessen der Samenpflanze $P. canescens$ die Erbformel $ssGG$, der Pollenpflanze $P. verna$ die Formel $SSgg$ zu. Dann erhalten wir für die Kreuzung $P. canescens \times verna$ folgendes Erbschema:

P_1	$ssGG$	$\times$	$SSgg$
Gameten	sG		Sg
F_1	$SsGg$		

Wie tatsächlich festgestellt, kann also die Hybride $Canescens \times verna$ wegen S und G weder somatisch noch generativ apospor sein: sie muß reduzierte Embryosäcke entwickeln. In der Rückkreuzung mit $P. verna$ müssen, wie das nachfolgende Schema zeigt, generativ apospore und nicht apospore B_{II} -Bastarde auftreten, was wieder mit unseren Versuchsergebnissen gut übereinstimmt.

¹ A. und G. MÜNTZING, Bot. Not., 49–71 (1945).

$\frac{\text{♂}}{\text{♀}}$	SG	Sg	sG	sg
Sg	$SSGg$	$SSgg$	$SsGg$	$Ssgg$
Phänotypus	sexuell red. Es.	pseudog. generat. apospor	sexuell red. Es.	pseudog. generativ apospor

Unter den F_2 -Individuen ($P. canescens \times verna$) $\times verna$ befindet sich auch ein Bastard, der aus einer befruchteten unreduzierten Eizelle ($SsGg$) hervorgegangen ist. Der Erbformel $SSsGgg$ nach müßte die Pflanze (wegen S und G) wie $P. canescens \times verna$ sexuell sein, hat sich aber als total apospor und pseudogam erwiesen. Gegenüber der genotypisch ähnlichen Samenpflanze besteht indessen ein wesentlicher Unterschied: dem Gen G stehen nicht nur eine, sondern zwei Quantitäten g gegenüber. Aus unserer Darstellung des Vererbungsverlaufes würde also folgen, daß eine Quantität g gegenüber G rezessiv ist, zwei Quantitäten dagegen phänotypisch wirksam werden können.

Der Nachweis für die Richtigkeit dieser Behauptung kann vorerst für generativ apospore Pflanzen noch nicht erbracht werden. Dagegen haben die Kreuzungsversuche zwischen $P. argentea$ und $P. verna$ gezeigt (vgl. Tabelle I und II), daß die aus befruchteten unreduzierten Eizellen entstandenen B_{III} -Bastarde dieser Kombination nicht sexuell sind wie der B_{II} -Bastard 38/26,9, sondern total oder doch partiell pseudogam; im Aposporietypus stimmen sie vollkommen mit derjenigen Elternpflanze überein, von welcher die größere Zahl von Genomen her stammt. Die schon von MÜNTZING¹ sowie CHRISTOFF und PAPASOVA² geäußerte Ansicht, daß die mit pseudogamen Potentillen erzielten Kreuzungsergebnisse auch von der relativen Anzahl eingekreuzter Asexualitätsfaktoren abhängen, hat damit eine Bestätigung erfahren.

A. RUTISHAUSER

Schaffhausen, den 10. Februar 1947.

Summary

It may be supposed that the somatic and generative apospory of the genus *Potentilla* is due to different factors and that these factors have a quantitative effect.

¹ A. und G. MÜNTZING, Bot. Not. 49–71 (1945).

² M. CHRISTOFF und G. PAPASOVA, Z. ind. Abst. u. Vererb.lehre 80, 1–27 (1943).

Über die Reizung des Ferntastsinns bei Fischen und Amphibien

Es ist bekannt, daß Fische bewegte Körper und sogar ruhende Gegenstände bis zu einem gewissen Grade «von ferne fühlen» können¹. Ähnliches gilt für wasserbewohnende Amphibien². Den Sitz dieser Fähigkeit bilden in beiden Fällen die Sinnesorgane der Seitenlinie. Man ist sich auch darüber einig, daß die Reizung der Seitenorgane auf irgendwelchen von den Gegenständen verursachten Wasserbewegungen oder Druckschwankungen beruhen muß. Im einzelnen besteht aber diesbezüglich weder Einstimmigkeit noch Klarheit. Wir wollen daher zunächst die physikalischen Vorgänge kurz erwähnen, welche bei Bewegung eines Körpers unter Wasser auftreten.

Hinter dem bewegten Gegenstand entsteht eine ihm «nachhinkende», *turbulente Strömung*. Sie kann mittels der Seitenlinien perzipiert werden, sobald sie den Tierkörper erreicht. In der Regel erfolgt die Objektwahrnehmung jedoch schon früher, muß also auf Erscheinungen beruhen, welche im Raume vor dem bewegten Gegenstand erzeugt werden. Wir unterscheiden dabei einerseits Druckwellen, andererseits Stauungserscheinungen.

Druckwellen, welche sich mit Schallgeschwindigkeit (etwa 1450 m/sec) allseitig ausbreiten, entstehen bei plötzlichen Geschwindigkeitsänderungen des bewegten Körpers. Ihre Intensität hängt ab von der Größe dieser Änderung pro Zeiteinheit. Bei konstanter Geschwindigkeit fehlen sie ganz.

Stauungserscheinungen hingegen treten immer auf, solange der Körper in Bewegung ist; man empfindet sie als Wasserwiderstand. Ihre Stärke ist von Größe und Form des Gegenstandes abhängig und nimmt mit steigender Geschwindigkeit zu. Die Stauungsvorgänge sind im Gegensatz zu den Druckwellen ein *lokales* Phänomen; sie sind räumlich eng an den Gegenstand gebunden. Man unterscheidet 1. eine lokale Druckerhöhung, den sogenannten *Staudruck*³ (er äußert sich z. B. in der Erhebung der Wasseroberfläche am Bootskiel oder an einem Brückenpfeiler im Fluß, vgl. Fig. 1); 2. eine lokale Verschiebung von Wasserteilchen, welche ja auseinanderfließen müssen, um dem Körper Platz zu machen und währenddessen von ihm vorwärtsgedrängt werden (sogenannter *Aufstau*; auch diese Erscheinung läßt sich an im Wasser schwebenden Teilchen leicht beobachten).

KRAMER erwähnt in einer entsprechenden Übersicht⁴ die turbulenten Strömungen und die Druckwellen, welche er ihrer Natur gemäß als «Schallerscheinung» bezeichnet, übersah aber die Stauungserscheinungen. Da auch er gefunden hatte, daß ein herannahender Gegenstand bemerkt wird, ehe die Turbulenzen das Versuchstier erreicht haben können, ist es begreiflich, daß er den Druckwellen bei der Seitenorganreizung wesentliche Bedeutung beimißt.

Gegen diese Ansicht habe ich schon früher Bedenken geäußert⁵ und einige Tatsachen angeführt, welche mir damit nicht recht vereinbar schienen. Nach VON FRISCH und STETTER⁶ erfolgt die Wahrnehmung von Schall- schwingungen niederer Frequenz bei der Elritze nicht

durch das Seitenorgansystem. Ferner steht es fest, daß die Seitenorgane auf überaus feine Wasserströmungen ansprechen, also auch auf die bei der Stauung auftretende Wasserbewegung, die ja einer Strömung gleichkommt. Neue Versuche zu dieser Frage an Fischen sowie Beobachtungen an KRAMERS Versuchstier *Xenopus laevis* haben mich zu der Überzeugung geführt, daß die Fernwahrnehmung herannahender Gegenstände in erster Linie auf Stauungserscheinungen beruht, und daß bisher kein Grund vorliegt, die Mitbeteiligung einer Schallerscheinung anzunehmen.

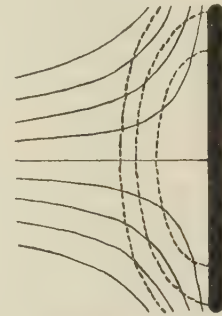


Fig. 1. Staudrucklinien (gestrichelt) vor einem scheibchenförmigen Hindernis in gleichmäßig strömender Wassermasse. Für den umgekehrten Fall (*bewegtes* Scheibchen in *ruhemdem* Wasser) gelten prinzipiell gleiche Verhältnisse. (Nach PRANDTL.)

Beide Erscheinungen sind experimentell dadurch klar zu trennen, daß ein mit *konstanter* Geschwindigkeit bewegter Körper keine Druckwellen verursacht, wohl aber eine Stauung. Wenn unter solchen Umständen Fernwahrnehmung auftritt, kann sie also nur auf letzterer Erscheinung beruhen¹. Es sei in diesem Zusammenhang die Tatsache erwähnt, daß eine geblendete, ruhig und gleichmäßig durchs Wasser gleitende *Corvina nigra* die quer zu ihrer Bewegungsrichtung stehende Aquarienvand in einer Entfernung von 1–2 cm bemerkt (die langsame Fortbewegung erfolgt bei *Corvina* durch geschmeidige Ruderbewegungen der Brustflossen; die Tiere waren 20–25 cm lang). Druckwellen kommen hier praktisch nicht in Frage. Ich möchte das Verhalten in folgender Weise deuten: Beim Schwimmen wirken an der Schnauze des Fisches gewisse Stauungserscheinungen (Druck, Strömung), welche sich je nach seinen Bewegungen ändern. Es ist anzunehmen, daß der Fisch diese «selbsterzeugten» Vorgänge nicht als besondere Reize empfindet. Nähert er sich aber der Aquarienvand bis auf kurze Distanz, so können die von der Schnauze vorwärts getriebenen Wasserteilchen nicht mehr ungehindert ausweichen, es ergibt sich also eine «unerwartete» Änderung der Stauungsverhältnisse (Zunahme des Wasserwiderstandes), wodurch das Hindernis seine Anwesenheit verrät.

Man kann auch den umgekehrten Versuch machen, und einen unbeweglich daliegenden Fisch mit einem gleichmäßig bewegten Objekt reizen. Ich wählte dazu die Bartgrundel, *Nemachilus barbatulus*, eine Fischart, welche im Aquarium die Gewohnheit hat, lange Zeit regungslos am Boden liegend zu verweilen. Ein geblendetes Exemplar war zuvor darauf dressiert worden, bei Annäherung eines Scheibchens von 8 × 8 mm Flächen- gröÙe die Flucht zu ergreifen, indem es damit einen leicht-

¹ S. DIJKGRAAF, Z. vergl. Physiol. 20, 162–214 (1933).

² G. KRAMER, Zool. Jb. Abt. Zool. Physiol. 52, 629–676 (1933).

³ L. PRANDTL, Abriß der Strömungslehre. Braunschweig 1931 (Abb. 50).

⁴ G. KRAMER, l. c., 645 (1933).

⁵ S. DYKGRAAF, l. c., 174 (1933).

⁶ K. v. FRISCH und H. STETTER, Z. vergl. Physiol. 17, 686–801 (1932).

¹ Die hinter dem bewegten Körper erzeugten turbulenten Strömungen lassen wir hier und in den folgenden Ausführungen außer Betracht. Auch sie mögen bei der Fernwahrnehmung eine Rolle spielen, doch ist darüber nichts Sicheres bekannt.

ten Schlag erhielt. Um jede plötzliche Geschwindigkeitsänderung des Scheibchens zuverlässig zu vermeiden, wurde es an einem schweren, mit Blei gefüllten Rohrstück befestigt, welches in geeigneter Weise an 4 langen, dünnen Metalldrähten aufgehängt war (Fig. 2). Zur Reizung wurde das Rohrstück in der Richtung seiner Längsachse etwa 4 cm aus der Ruhelage gezogen, dann losgelassen, wobei es uhrpendelartig auf den Fisch zuschwang. Es zeigte sich, daß die Bartgrundel das heran-

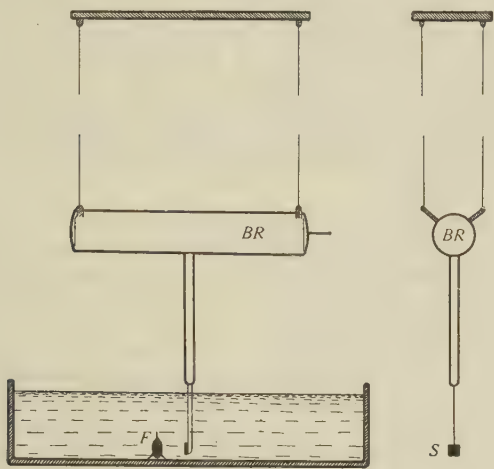


Fig. 2. Apparat zur mechanischen Fernreizung von *Nemachilus barbatulus* mit zitterfrei bewegtem Scheibchen, von der Seite und von vorne gesehen. F Fisch, BR bleigefülltes Rohrstück (lang 17, dick 3 cm; Gewicht 1250 g), S Scheibchen. Länge der Aufhänge-drähte 125 cm; Wassertiefe 5 cm.

nahe Scheibchen auch bei dieser Art der Reizung in einer Entfernung von 2–4 cm bemerkte (Fluchtreaktion). Das Rohrstück wurde zuvor stets so eingestellt, daß die Bewegung senkrecht zur Längsachse des Fisches stattfand, während das Scheibchen in Ruhelage 2–3 cm von der Körperwand entfernt war. Die Geschwindigkeit des Scheibchens ist zwar nicht absolut konstant, die Geschwindigkeitsänderung erfolgt aber gleitend und ist besonders im Augenblick der Wahrnehmung minimal. Außerdem zeigte sich, daß ein leichter Hammerschlag gegen das hintere Ende des Rohrstücks, wodurch dieses «federnd» etwa 1 cm in Richtung auf den Fisch verschoben wurde, bei einer Entfernung des Scheibchens bis herab zu 5 cm niemals eine Reaktion auslöste, obwohl doch dabei eine äußerst intensive Druckwelle (Schallerscheinung) erzeugt wurde.

Ich glaube aus diesen und ähnlichen Beobachtungen den Schluß ziehen zu dürfen, daß die Fernwahrnehmung der Gegenstände bei Fischen auf Stauungserscheinungen und nicht auf Druckwellen beruht.

Wie liegen die Dinge nun bei *Xenopus laevis*? Dieser afrikanische Frosch hält sich zeitlebens im Wasser auf und besitzt dementsprechend auch in erwachsenem Zustand ein wohlausgebildetes Seitenorgansystem (Fig. 3). Es besteht, wie bei allen Amphibien, ausschließlich aus freien Sinnesknospen. KRAMER untersuchte die Seitenlinienfunktion durch Verwendung von Plastilinkugeln von 7,5 mm Durchmesser, welche an einem Metalldraht befestigt waren und unter Wasser gehalten wurden, wobei sie unwillkürlich leicht zitterten. Als Grenzleistung fand er bei günstig gestimmten Fröschen, daß die Kugel vom geblendeten Tier bis auf eine Entfernung von 15 cm wahrgenommen und richtig lokalisiert wurde. Als Versuchsbecken diente dabei eine runde Tonschale von

87 cm Durchmesser. KRAMER betont nachdrücklich, daß die erwähnte Grenzleistung in (kleineren) Becken von gebräuchlichen Ausmaßen nicht zu erreichen sei. Er führt dies – im Rahmen seiner Auffassung von der Natur des Reizes als Schallerscheinung – auf störende «Echo-wirkung» von den Beckenwänden zurück.

Bei der Nachprüfung fiel mir an meinen Krallenfröschen¹, sehenden wie geblendeten, zunächst die überaus lebhafteste Reaktion auf, welche an der Oberfläche hängende Tiere zeigen, sobald eine durch Betupfen der Wasseroberfläche erzeugte Welle den Frosch erreicht. Er wendet sich dann schlagartig sehr genau dem Erschütterungszentrum zu und vollführt oft einen Satz in Richtung desselben. Leiseste Berührung der Oberfläche, z. B. einmaliges Betupfen mit einer Nadelspitze, kann die geschilderte Reaktion auslösen, auch wenn der Frosch mehr als 30 cm vom Erschütterungszentrum entfernt ist. Wenn man einen lebenden Mehlkäfer auf die Wasseroberfläche bringt, weiß der Frosch – sichtlich von den vom strampelnden Insekt ausgehenden Oberflächenwellen geleitet – die Beute auf geradem Wege rasch aufzufinden. Die biologische Bedeutung dieser Reaktion liegt also auf der Hand².

Auch KRAMER hat die orientierte Fangreaktion auf Oberflächenwellen gesehen und beschrieben. Er hält «das Auf- und Abwandern der gespannten Oberflächenhaut an der Nasenkuppe und den Fingern» für den dabei wirksamen Reiz, und gibt weiter an, daß auch, wenn nur die Nase oder nur die oberen Finger über die Oberfläche hinausragen, entsprechend reagiert wird. Ausschaltung der Seitenorgane (Wegbrennen der Sinnesknospen) hob die richtige Lokalisierung unter diesen Umständen nicht auf. Daß dennoch die Seitenorgane bei diesen Reaktionen beteiligt sein können, ist jedoch klar und ergibt sich weiterhin aus folgenden Beobachtungen.

Zu meiner Überraschung fand ich, daß orientierte Reaktionen auf Oberflächenwellen auch dann erfolgen, wenn gar kein Teil des Frosches über die Wasseroberfläche hinausragt, vielmehr das gesamte Tier sich einige

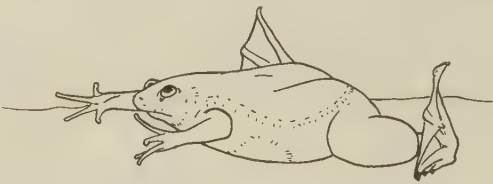


Fig. 3. Der Krallenfrosch, *Xenopus laevis*, am Boden liegend. Seitenorgane angedeutet (am Kopf vereinfacht). (Nach KRAMER.)

Zentimeter tief unter der Oberfläche befindet. Ich konnte diese Beobachtung an mehreren Krallenfröschen vor wie nach der Blendung (Entfernung der Augen in Äthernarkose) immer wieder machen. Im allgemeinen sind die Reaktionen bei Tieren, welche mit der Nase über die Oberfläche hinausragen, lebhafter, doch reagieren auch untergetauchte Frösche bis zu 3–5 cm Tiefe sehr schön. Betupft man die Oberfläche rechts oder links vom Frosch, etwa in 7–10 cm seitlicher Entfernung, so erfolgt Wendung nach der gereizten Seite; tupft man hinter ihm, so erfolgt Zurückrudern bzw. Umwenden. – Es erhebt sich die Frage, welche Sinnesorgane bei diesen

¹ Die Tiere wurden mir aus der Zucht des Utrechter Zoologischen Instituts von Herrn Prof. RAVEN freundlichst zur Verfügung gestellt.

² Erstaunlicherweise bezeichnet KRAMER dennoch Oberflächenwellen als «Veränderungen der Außenwelt, die objektiv mit Beutereizen wenig gemeinsam haben» (l. c., 632 [1933]).

Reaktionen beteiligt sind. Der Tastsinn scheidet aus; es handelt sich offenbar um Reizung der Seitenorgane durch eine Tiefenwirkung der Oberflächenwellen. Wie bei den Stauungserscheinungen treten ja auch hier örtliche Druckschwankungen und Verschiebung von Wasserteilchen auf.

Als Grenze der Empfindlichkeit für die hier gebotenen Reize bestimmte ich folgende Zahlen. In einem rechteckigen Vollglasaquarium von 20×29 cm reagierte bei einer Wassertiefe von 6,5 cm sogar noch der flach am Boden liegende, geblendete Krallenfrosch auf Betupfen der Oberfläche mit einer 1 mm dicken Glasnadel, und zwar durch Wendung nach der gereizten Seite, allerdings erst nach der zweiten oder dritten Betupfung. Die höchsten Teile des Tieres (Oberteil der Hinterflossen, vgl. Fig. 3) befanden sich etwa 4 cm unter der Oberfläche. – Bei einer Wassertiefe von 16,5 cm erhielt ich folgende Grenzwerte: ein schief aufrecht stehender Frosch, dessen Nase und Fingerspitzen sich in etwa 8 cm Tiefe befanden, reagierte noch auf leichtes Betupfen der Oberfläche mit dem stumpf geschmolzenen Ende eines 6 mm dicken Glasstäbchens, jedoch nicht prompt und schlecht gerichtet. Sogar mit der Nase 11 cm unter der Oberfläche wurde vorsichtiges Betupfen noch durch eine, allerdings ungerichtete, Suchbewegung beantwortet. In einer Tiefe von 14 cm wurde überhaupt nicht mehr reagiert. – Ein anderer geblendeter Frosch reagierte in einem Becken von 25×34 cm bei einer Wassertiefe von 10 cm noch schön orientiert, wenn er flach am Boden lag, also in einer Tiefe von mindestens 6–7 cm. – Die geschilderten Reaktionen erfolgten nicht im Augenblick des Betupfens der Oberfläche, sondern nach einer gewissen Latenzzeit, in der die wandernde Welle über den Frosch eingetroffen oder hinweggegangen sein mochte.

Wenn man zuverlässige Feststellungen über die Leistungsgrenzen der Seitenorgane bei der Wahrnehmung bewegter Körper machen will, ist es also notwendig, den Einfluß der Oberflächenwellen durch Verwendung einer genügend großen Wassertiefe auszuschalten. Unter dieser Voraussetzung fand ich folgende Grenzwerte: Im Vollglasbecken von 20×29 cm und bei einer Wassertiefe von 16,5 cm reagierte ein blinder, am Boden liegender *Xenopus* auf das unwillkürliche Zittern beim Festhalten eines senkrecht eingetauchten Glasstäbchens von 6 mm Durchmesser bis in 15 cm Entfernung durch eine Wendung zur gereizten Seite. Auf eine leichte absichtliche Bewegung des Stäbchens über 1–2 cm in Richtung auf den Frosch zu wurde noch in 20 cm Entfernung reagiert. Besonders merkwürdig war es, daß auf das unwillkürlich zitternde Stäbchen manchmal bereits reagiert wurde, als das untere Ende bloß 6–7 cm tief eingetaucht war, obwohl sich der Frosch mehr als 14–15 cm unter der Oberfläche und seitlich von der Eintauchstelle befand. Bei 2 cm tiefem Eintauchen sah ich keine klare Reaktion; bloße Bewegung der Oberfläche war völlig erfolglos.

Die von mir beobachtete Empfindlichkeit des Fernstastsinns stimmt also mit der von KRAMER gefundenen gut überein. Im Gegensatz zu seiner Angabe gelang aber die Feststellung ohne weiteres in Becken von gewöhnlichen Ausmaßen. Der von KRAMER beobachtete Unterschied zwischen kleinen und größeren Becken kann also nicht auf die von ihm angegebene Weise durch Echowirkung einer «Schallerscheinung» gedeutet werden. Er erklärt sich aber zwanglos, wenn Oberflächenwellen mit im Spiele waren, die ja unvermeidlich bei der Seitenorganreizung mit erzeugt worden sind. Daß auch die Reflexion dieser Wellen sich in einem kleinen Becken eher störend bemerkbar machen muß als in einem grö-

ßeren, liegt auf der Hand. Allerdings müßten KRAMERS entsprechende Versuche bei relativ geringer Wassertiefe stattgefunden haben, was anscheinend tatsächlich der Fall war¹.

Bezüglich der eingangs gestellten Frage nach der physikalischen Natur der Fernstastreizung sei abschließend noch folgender Versuch erwähnt. Eine Glaskugel von 7–8 mm Durchmesser wurde an einem 30 cm langen Zwirnfaden aufgehängt und in 5–8 cm Tiefe horizontal mit möglichst gleichmäßiger Geschwindigkeit (etwa 10 cm/sec) durchs Wasser auf die Körperseite eines blinden *Xenopus* zu geschleift. Regelmäßig wurde die herannahende Kugel bereits in 2–3 cm Entfernung bemerkt (rasche, zielgerichtete Wendung). Auch bei diesem Versuch können kaum Druckwellen vorhanden sein, so daß bei *Xenopus* wie bei den Fischen die Beteiligung der Stauungserscheinungen beim Fernstasten sicher gestellt erscheint.

Zusammenfassend kommen wir also zum Ergebnis, daß die Reizung des Fernstastsinns sowohl bei Fischen als bei Amphibien in erster Linie auf den *Stauungserscheinungen* beruht, welche vor jedem unter Wasser bewegten Körper auftreten. Bei Fernwahrnehmung ruhender Gegenstände ist es die Änderung der vom Fisch selbst erzeugten Stauung bzw. die Zunahme des Wasserwiderstandes, welche wahrgenommen wird. Es ist nicht richtig, in diesem Fall von «Reflexion» von Wasserwellen zu sprechen, wie es in der Literatur häufig geschieht. Denn eine strömende Wasserbewegung wird beim Auftreffen auf einen Gegenstand nicht *reflektiert*, sondern entlang seiner Oberfläche *abgelenkt*. *Xenopus laevis* reagiert unter Wasser auf geringfügige Oberflächenwellen, und zwar bis in eine Tiefe von 10 cm.

SVEN DIJKGRAAF

Zoologisches Institut der Universität Groningen, den 20. April 1947.

Summary

Fishes and aquatic amphibians are able to detect and locate moving bodies and even obstacles at some distance by means of their lateral-line sense organs (*Fernstastsinn*). As was shown experimentally, the main physical process involved in these reactions are certain local damming phenomena in front of the moving object (rise of pressure, displacement of water particles). Obstacles cause an alteration of the damming phenomena produced by the moving animal's body itself (increase of water resistance). KRAMER's different view is rejected; he overlooked the existence of damming phenomena and was not aware of the fact that *Xenopus laevis* reacts to surface waves even when the animal is totally submerged.

¹ KRAMER spricht an einer Stelle vom «flach gefüllten Becken»; weitere Angaben fehlen.

PRO LABORATORIO

Qualitative microchemical analysis by microradiography with fluorescent screen

The usual technique in microradiography is to take, by means of X-rays of suitable wave-length, an image of the very thin object in scale 1:1 on a very fine-grained photographic film. The image obtained on the film is subsequently enlarged optically.

The procedure is somewhat time-consuming, however. For routine investigations of, e.g., metallurgical samples

or certain sections of biological tissues, a very fine-grained fluorescent screen may conveniently be used, instead of the photographic film. The object and the fluorescing surface of the screen lie in good contact with each other. The image of the object on the fluorescent screen is observed directly with a microscope.

With a fine-grained specially prepared screen of calcium tungstate, clear images of microscopical objects have been obtained in enlargements up to 50 times. The calcium tungstate screen can be used with voltages of the X-ray tube from 5 kV and upwards (longest "minimal wave-length" c. 2.5 Å). At higher voltages and X-ray intensities it is appropriate to use a thin plate of uranium glass as a screen, which permits of greater enlargements than does the calcium tungstate screen. With both types of screen it has been possible to obtain, e.g., clear images of sections of certain biological tissues.

The method has great advantages, in that, in certain cases, it permits of a direct qualitative analysis of certain parts of the preparation, e.g. an inclusion in an

alloy. This is rendered possible by first adjusting the voltage of the X-ray tube so that the wave-length of the generated X-ray beam is on the long wave side of the K-absorption edge of the sought-for element. By then increasing the voltage on the X-ray tube, so that, when the preparation is viewed in the microscope, the resultant radiation has a somewhat shorter wave-length, the area where the sought-for element is localized will appear darker, while the rest of the preparation will be lighter.

A. ENGSTRÖM

The Department for Cell Research Karolinska Institutet, Stockholm, April 6, 1947.

Zusammenfassung

Durch die Anwendung eines sehr feinkörnigen Fluoreszenzschirmes statt eines photographischen Filmes bei der Mikroradiographie und Betrachtung des erhaltenen Bildes im Mikroskop ist es in gewissen Fällen möglich, direkt im mikroskopischen Objekt eine qualitative mikrochemische Analyse durchzuführen.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensionen - Reviews

A Botanist in Southern Africa

By JOHN HUTCHINSON

Foreword by Field-Marshal The Rt. Hon. J. C. SMUTS.
686 Seiten, mit vielen Abbildungen, Tafeln, Tabellen
und farbigem Titelblatt
(P. R. Cawthorn, Ltd., London 1946) (45s)

Wenige Gebiete der Erde weisen einen ähnlichen Reichtum an Arten und Gattungen von Blütenpflanzen auf wie Südafrika, speziell das Kapland. Trotz der großen Entfernung finden sich dort einige Gattungen, die auch in unsern Gegenden repräsentiert sind, aber mit sehr zahlreichen, zum Teil auf enge Areale beschränkten Arten: *Erica* mit über 100, *Polygala* mit vielen Arten. Eine ähnliche Überfülle von Arten enthalten auch Gattungen ganz anderer Verwandtschaftskreise: Compositen, Geraniaceen, Mesembryanthemaceen, Liliaceen, Restionaceen, Proteaceen usw. Die letzten beiden Familien besitzen zum Teil enge Beziehungen zur australischen Flora, zum Teil, wie auch die *Mayacaceae* und die merkwürdige kleine Familie der *Tecophilaceae*, etwas entferntere zu Südamerika. Diese Beziehungen gehen auf die sogenannte Pangäaphase, das heißt auf jene Zeit des Mesozoikums zurück, während der sich die Trennung der südlichen Kontinente vollzog. Einerseits ist Südafrika ein wahres Museum altertümlicher Reliktformen, andererseits eines neueren, durch keine geologische Katastrophe gehemmten oder wieder beeinträchtigten Endemismenreichtums.

Der heutige Keeper of Museums of Botany, Royal Botanical Gardens in Kew, hat, außer im tropischen Westafrika, schon in den 20er Jahren einen längeren Aufenthalt in Südafrika gemacht und reiches Material heimgebracht. Später konnte er, zum Teil in Begleitung und als Gast des wohl durch seine sonstigen Taten am bekanntesten gewordenen südafrikanischen Botanikers, des Feldmarschalls SMUTS, eine Anzahl Reisen, zum Teil bis in das Gebiet des Tanganjikasees, ausführen;

er verfügt daher von allen europäischen Botanikern wohl über die beste Übersicht. Sein Buch ist sehr originell und anschaulich geschrieben und gibt mit seinen vielen guten Abbildungen ein wirklich lebendiges Bild der verschiedenen botanischen Regionen. Zahlreiche Verbreitungskärtchen und Detailbilder illustrieren Verwandtschaft und Vorkommen typischer Arten und Gattungen und lassen die alten biogeographischen Beziehungen zwischen Südamerika, Südafrika und Australien aufs beste erkennen.

Zum Schlusse entwirft der Autor auf Grund seiner beneidenswerten, auf eigener Anschauung beruhenden Kenntnis tropischer und subtropischer Familien ein «natürliches» System, in Erweiterung seiner schon früher entwickelten Vorschläge. Hierbei wird besonders dem Unterschiede zwischen «krautig» und «holz» sehr große systematische Bedeutung beigemessen, so daß unter den Dikotylen zwei Hauptäste danach unterschieden werden. So erscheinen Familienpaare, die bisher als nahe verwandt aufgefaßt worden sind, wie Verbenaceen und Labiaten oder Araliaceen und Umbelliferen, als Englieder ganz von Anfang an getrennter Entwicklungsreihen, und die Ähnlichkeiten werden als reine Konvergenz betrachtet. Mag man auch hierüber vorläufig zurückhaltend sein, darf man doch zugestehen, daß HUTCHINSONS System jedenfalls einen ernstlichen Versuch darstellt, aus «Sackgassen» in denen die Systematik gegenwärtig zum Teil festgefahren ist, herauszukommen. Interessant ist jedenfalls auch der Versuch, die Gruppe der Sympetalen vollständig aufzulösen und die einzelnen Familien an solche der Dialypetalen anzuknüpfen. Wenn auch hier nach Ansicht des Referenten in manchen Fällen ein einfaches Fragezeichen dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnismöglichkeit besser entsprechen würde als eine präzise Beantwortung, so verdienen doch HUTCHINSONS Hypothesen – und als solche wird er wohl selbst die in seinem Stammbaum mit dicken Linien eingezeichneten Verwandtschaften

bewerten – durch erneute Spezialuntersuchungen sorgfältig geprüft zu werden, und erfüllen damit ihre Rolle.

Eine historische Übersicht über die Erforschung von Südafrika interessiert auch den allgemein geographisch orientierten Leser, und die sorgfältige Literaturliste läßt die Bedeutung der einzelnen Werke im Rahmen des Ganzen erkennen.

W. VISCHER

Die Entdeckung Europas durch die Griechen

VON MARTIN NINCK

287 Seiten mit 36 Abbildungen
(Verlag Benno Schwabe, Basel 1945) (Fr. 14.50)

Wie der Verfasser in der Einleitung bemerkt, möchte er das Wort Entdeckung nicht in der Bedeutung rein zufälligen Auffindens, sondern im Sinne des Erkennens und Aufdeckens eines bisher wenig bekannten und unklaren Sachverhalts verstanden wissen, und er fügt bei, daß dementsprechend ohne Zweifel die Griechen die Entdecker unseres Erdteils seien und daß ihnen sowohl in der Begründung der allgemeinen wissenschaftlichen Erdkunde wie in der Aufdeckung und Entschleierung Europas weit größere Verdienste zukommen als den Römern, obwohl diese in ihren ausgedehnten, durch Eroberung gewonnenen Landgebieten eine wohlgeordnete Verwaltung einführten und mehrere ihrer Feldherren, wie CATO, SCIPIO, CÄSAR sowie Gelehrte, einläßliche Berichte fremder Länder verfaßt haben.

In einem ersten Abschnitt erklärt der gelehrte Verfasser den bereits aus der ältesten griechischen Sage bekannten Namen Europa, der, ähnlich wie Hellas und Italia, ursprünglich die Bezeichnung eines ganz kleinen Gebietes war und erst im Laufe der Zeit seine allgemeine Bedeutung erhielt. Hierauf werden auf ungefähr 60 Seiten die Wandlungen des den Alten bekannten Weltbildes von der homerischen Vorstellung der Erdscheibe bis zu der mit Recht berühmten Weltkarte des Ptolemäus, der schon die Auffassung von der Kugelgestalt der Erde zugrunde liegt, entwickelt. Dabei hebt der Verfasser die Verdienste der vier aus Milet stammenden, im 6. und 5. Jahrhundert v. Chr. lebenden Geographen, wie THALES, ANAXIMANDER und HEKATAIOS, um die Erforschung der griechischen Umwelt gebührend hervor.

Es folgt nun die ausführlichere Darstellung der Entdeckung, Erforschung und Beschreibung der einzelnen großen Landschaftsgebiete Europas und der benachbarten Gegenden in Westasien und Nordafrika, wobei der Verfasser häufig, im Gegensatz zu der üblichen Darbietung in Handbüchern, wörtliche Auszüge aus Werken zeitgemäßer Autoren bringt, die bestimmte Gebiete und deren Völker genauer gekannt und beschrieben haben. So lesen wir hier beispielsweise recht einläßliche Schilderungen über die Skythen von HERODOT und über die Iberer von STRABO.

Bemerkenswert ist sodann das Bestreben des Verfassers, die aus jener klassischen Zeit stammenden literarischen Darstellungen mit den Ergebnissen der prähistorischen Forschung in Beziehung und Einklang zu bringen, namentlich in Hinsicht auf die körperlichen Eigenschaften sowie auf Sitten und Gebräuche fremder Völker der Vorzeit; in überraschender Weise kommt dieses Verfahren insbesondere bei den Skythen im südlichen Rußland, wo die Forschung mehrere hundert Grabhügel mit erstaunlich reichem Kulturgut zutage gefördert hat, und bei der Durchschichtung des Stadthügels der altspanischen Stadt Numantia zur Anwen-

dung. Hievon geben mehrere der dem Werke beigegebenen Abbildungen gute Hinweise.

MARTIN NINCK hat mit dem vorliegenden Buche ein Werk geschaffen, das ohne Zweifel jeder Gebildete mit Interesse in die Hand nehmen wird.

F. NUSSBAUM

Technological and Physical Investigations on Natural and Synthetic Rubbers

By A. J. WILDSCHUT

(Monographs on the progress of research in Holland during the war, No. 5. Editorial Board: R. Houwink, Delft; J. A. A. Ketelaar, Amsterdam.) IX + 173 pp. (Elsevier Publishing Company, Inc., New York/Amsterdam 1946)

Das vom «VE-Tag» (8. Mai 1945) datierte Vorwort der Herausgeber dieser Reihe von Monographien spricht von den Schwierigkeiten und Leiden der holländischen Wissenschaftler unter der deutschen Besetzung und ihrem ungebrochenen Geist, der sie befähigte, trotz allen Widerständen und zum Teil unter Geheimhaltung ihrer Ergebnisse ihre Arbeiten fortzusetzen, von denen nun diese Monographien berichten. Diese wurden größtenteils noch während des Krieges verfaßt, so daß die damals nicht zugängliche englische und amerikanische Literatur nicht berücksichtigt werden konnte.

In der vorliegenden Übersicht von J. A. WILDSCHUT, dem Forschungsingenieur der Rubber Foundation in Delft, tritt indessen dieser Mangel kaum störend in Erscheinung, weil es dem Verfasser trotzdem gelingt, einen nahezu vollständigen Überblick über die Probleme auf dem Gebiet des natürlichen und des synthetischen Kautschuks zu geben, vor allem dank der sehr weit gespannten eigenen Arbeiten der holländischen Forscher in den Jahren 1939–44.

In einer kurzen Einleitung wird für das scheinbar so komplexe Gebiet der Kautschukmaterialien an Hand der ihnen zugrunde liegenden chemisch-physikalischen Prinzipien eine ebenso einfache wie vollständige Klassifizierung angegeben. Der übrige Text zerfällt in zwei Teile: I. Technologische, II. Physikalische Untersuchungen.

Als *technologische* Untersuchungen bezeichnet der Verfasser in erster Linie die Anwendung von Standardmethoden, mit denen *Vergleichswerte* für praktisch wichtige *Materialeigenschaften* erhalten werden; als *Bezugswerte* dienen die Eigenschaften des natürlichen Kautschuks. Auf diese Weise werden z. B. Elastizität, Zugfestigkeit, Bruchdehnung usw., ferner die elektrischen und verschiedene allgemeine physikalische Eigenschaften und die chemische Widerstandsfähigkeit erfaßt. Zur Prüfung der Plastizität und der Alterung müssen die Standardmethoden teilweise abgeändert und erweitert werden. Der letzte Abschnitt des technologischen Teils handelt von der Vulkanisation natürlichen Kautschuks mit Hilfe von Kunstharzen, ohne Zusatz der sonst üblichen Vulkanisatoren. Nach den mitgeteilten Untersuchungen scheint es, daß dabei die Härtung der Materialien mit der Bildung chemischer Hauptvalenzen zwischen den beiden Komponenten verbunden ist. Es handelt sich um ein neues Verfahren, das nach der Meinung des Verfassers neue technische Anwendungsmöglichkeiten, z. B. für gegossene Artikel, in sich schließt.

Der umfangreichere zweite Teil (*physikalische* Untersuchungen) hat *Strukturforschungen* mit Hilfe physika-

lischer Methoden zum Gegenstand und berichtet, nach einer allgemeinen Betrachtung über die Anwendung solcher Methoden, über mechanische und thermodynamische Elastizitäts- und Plastizitätsmessungen an Vulkanisaten, über mechanische Eigenschaften von Kautschuk unter besonderen Bedingungen, wie besonders tiefen oder erhöhten Temperaturen oder nach teilweiser Quellung, und über die Nachprüfung und Ergänzung der bei allen solchen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse und Folgerungen mit Hilfe von

Röntgendiagrammen. Einige Bemerkungen über noch nicht abgeschlossene Experimente zur Theorie der dielektrischen Eigenschaften bilden den Abschluß.

Sämtliche Apparaturen und Versuchsbedingungen sind exakt beschrieben, und eine große Anzahl von Diagrammen und Skizzen dient der Anschaulichkeit und dem leichteren Verständnis des umfangreichen experimentellen Materials und der theoretisch-mathematischen Überlegungen.

R. BORTH

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

REGENERATIONES

Das Ungarische Biologische Forschungsinstitut in Tihany am Balaton

Von der Kriegsverwüstung blieb das Ung. Biologische Forschungsinstitut verschont, doch reduzierte sich sein schon ursprünglich relativ geringes wissenschaftliches Personal auf ein Minimum.

Um die vom Unversehrtsein des Instituts gebotene einzige Arbeitsmöglichkeit auszunutzen und den Forschern, welche eine solche entbehren, die Mittel zuzuleiten, siedelte der Unterrichtsminister Dr. GÉZA TELEKI eine aus verschiedenen Biologen zusammengesetzte Forschergarde bis zum maximalen Aufnahmevermögen des Instituts hier an.

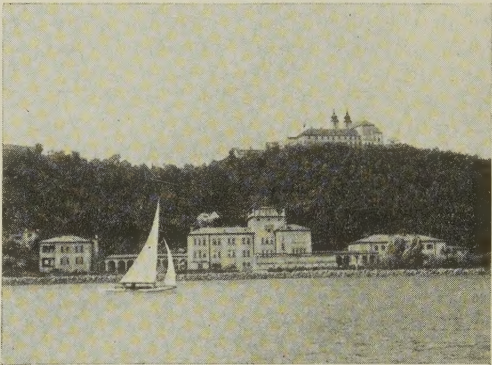
Süßwasserhydrobiologie, Bodenbakteriologie, Pflanzensoziologie, -genetik und -physiologie, Tiersoziologie (Ornithologie), experimentelle Zytomorphologie, Tiergenetik (Drosophilenforschung), Tierphysiologie, Ernährungphysiologie, Biochemie und organische Chemie sind die wichtigsten Arbeitsrichtungen am Institut.

Man kann die Frage aufwerfen, ob es richtig war, auch Physiologen in einer hydrobiologischen Anstalt unterzubringen. In einem Vortrage sagte A. V. HILL sehr richtig, man müsse jedes physiologische Institut an einem See oder der Meeresküste erbauen, damit der Forscher so unmittelbar zu entsprechendem lebenden Material gelange. Als das Ung. Biologische Forschungsinstitut vor gerade 20 Jahren von dem damaligen Unterrichtsminister Dr. KUNO KLEBELSBERG nach den Plänen des Debrecener Physiologen Prof. F. VERZÁR (Basel) ins Leben gerufen wurde, erhielt es seine Ausstattung für Hydrobiologie und Physiologie. Auch heute noch lassen sich die Institutseinrichtungen leicht auf einen neueren leistungsfähigern Zustand bringen.

Viele Biologen und Physiologen aus allen Weltgegenden arbeiteten in den verflossenen zwanzig Jahren - hauptsächlich im Mai und September - in Tihany. Im Forschungsinstitut können außer dem ständigen Personal acht ausländische Forscher untergebracht werden. Auch können zudem Austauschforscher hier tätig sein.

Seit Herbst 1945 verfügt das Institut wieder über materielle Mittel zur Durchführung der Arbeiten. Mehrere Forschungsarbeiten sind bereits zum Abschluß gelangt. Tihany hat bisher drei Bände der Arbeiten des Instituts herausgegeben. Band I enthält die in den Kriegsjahren fertiggestellten Arbeiten, Band II ist eine Monographie von Prof. Dr. GÉZA ENTZ und O. SEBESTYÉN: Das Leben des Balatons. In Band III, der sich

im Druck befindet, kommen mehr als 30 Arbeiten der neuen Institutsmitglieder zur Veröffentlichung. Die Edition führt den Titel «Archiva Biologica Hungarica», ist als solche der Band XVII und erscheint in englischer, deutscher und französischer Sprache.



Das Ungarische Biologische Forschungsinstitut, Tihany am Balatonsee. Auf dem Berge die Benediktinerabtei (gegründet im 13. Jh.)

Die Halbinsel Tihany, auf der das Ung. Biologische Forschungsinstitut erbaut ist, ist einer der schönsten Punkte Ungarns. Nach den Klimatologen und Balneologen besitzt sie sogenanntes Reizklima, in das wir die ausländischen Forscher herzlich einladen.

Tihany, im April 1947.

Dr. ALADÁR BEZNÁK

Direktor des Ung. Biologischen Forschungsinstituts.

UNESCO

United Nations Educational Scientific and Cultural Organization

Why Field Science Cooperation Offices?

There was a time, not so long ago, when even among scientists themselves, there was a distrust of any machinery for bringing about international scientific co-operation. The feeling was that science being international in its origins, and results of scientific researches being publishable, given free movement and mailing

facilities, scientists could maintain all the contact necessary for active cooperation.

The holders of this viewpoint looked at the scene too much against the background of conditions in Western Europe and America, areas where all the sciences are relatively advanced, and industrialization is highly developed. But seen from Roumania, Peru, Java or China the picture of world science looks very different. A Roumanian organic chemist may need a few grains of a substance only being produced in India, or Canada, but if he only knows his own language he will not be able to get it so easily. A Venezuelan economic entomologist may have a problem very similar to that of a Chinese economic entomologist, but the chances of their getting into touch are very few.

What then can UNESCO do to facilitate contact and exchanges amongst international scientists? One answer is Field Science Cooperation Offices for, beyond goodwill and economic means, accurate first-hand information to avoid wastage of time and effort is indispensable. These offices are most needed in regions remote from the main centres of science and technology. It clearly would be absurd for international funds to be spent in communicating between people in the United Kingdom and the United States who are well able to communicate with one another. UNESCO plans to get the first three working during the present year—one in the Far East, another in the Middle East, and the third in Latin America. For Latin-America, an eminent tropical botanist Dr. E. J. H. CORNER, and a Greek specialist in tropical diseases, have already been appointed and they will arrive in Brazil early in May. By making contact with scientists of every country within the region, and studying their needs, the UNESCO regional offices should be able to render both individual and general help.

*United Nations Educational Scientific and Cultural
Organization*

International Institute of the Hylean Amazon

In a densely forested equatorial region which has been described by journalists as the "green hell" of the Amazon Basin, UNESCO plans to set up a scientific research institution which will be known as the International Institute of the Hylean Amazon. The name "Hylea" was first applied to the Amazon Valley region by the early 19th Century German scientific explorer HUMBOLDT. It is the Greek word for great forest and does not understate an area which stretches from the Andes to the Atlantic, from the Guianas, French, Dutch and British in the north, ranges over parts of Venezuela, Colombia, Ecuador and Peru and even reaches as far as Bolivia in the south. This vast region contains the largest drainage basin in the world and possesses untapped natural resources which are virtually unexplored from the scientific point of view. This situation is shortly to be remedied.

In the middle of May UNESCO'S first team of scientific workers headed by Dr. J. H. CORNER, UNESCO'S Principal Field Science Officer for Latin America, arrived in Brazil. This eminent tropical botanist, who was for many years sub-Director of the Botanic Gardens at Singapore, is looking forward with great enthusiasm to doing the ground-work which will be necessary before the Institute can be set up. Dr. CORNER is accompanied by Dr. BASIL MALAMOS, a Greek expert on tropical diseases, and Professor PAULO DE BERREDO

CARNEIRO, Brazilian delegate and member of UNESCO'S Executive Board, who first proposed the Hylean Amazon scheme, will act in an advisory capacity.

The work of these three scientists, who are going out to investigate where the headquarters of the Institution should be situated and what the personnel needs within the next years, will be in connection with the fields of research to be started. It will constitute the first international cooperative scientific effort to be carried out in this region. Until now there have been only isolated expeditions, originating mainly from the U.S.A., Great Britain, France and Germany. This meant that the results obtained were on the whole not coordinated, but with an institution located in the region itself, the knowledge gained from exploration will be kept in a common pool from which it can be passed on to scientists and governments interested in the natural history and economic of Hylea.

It is obvious that to explore the four and a quarter million square miles of forest land and rivers constitutes a task which no country could have undertaken alone. It requires large numbers of scientists specializing in different fields, and considerable material support to facilitate their researches. Further, this work justifies widespread international participation, for it is of concern not only to the countries which border the Amazon Valley but to the whole world that one third of the total area of South America is inhabited by less than four hundred thousand people, all members of primitive Indian tribes whose living conditions have not changed for the last 400 years, and who form thirty-seven distinct groups, each with its own language. The UNESCO Institute will study therefore not only the botanical, zoological, chemical, geological, meteorological, anthropological and medical facets of the area, but its potential habitability in terms of non-indigenous peoples.

This information will be invaluable, not only for the Hylean countries but for all those wet tropical regions about which, in comparison to the temperate zones, the world knows so little.

INTERNATIONAL

Meetings and Congresses in July 1947

Chemical Society, London, centenary meeting, 15th to 17th, London, England.

The 6th International Congress of Experimental Cytology, 10th–17th, Stockholm, Sweden.

International Congress of Pure and Applied Chemistry, 11th annual, 17th–24th, London, England.

International Physiological Congress, 17th annual, 21th–25th, Oxford, England.

Corrigendum

Errata-corrige alla nota di V. ERSPAMER e A. PAOLINI «Istamina condizionatore positivo di alcuni drastici». *Exper.* 2, 455 (1946).

Tutti i valori riguardanti l'antiistaminico (dimetina) si intendono riferiti non a 100 g di ratto, come è stato erroneamente scritto, ma a 1000 g.

DDT **Geigy** DDT



J. R. Geigy A. G. Basel (Schweiz)

Schöpfer und Pioniere der DDT-Insektizide

Soeben erschienen:

JOHANN JAKOB BURCKHARDT

DIE BEWEGUNGSGRUPPEN DER KRISTALLOGRAPHIE

*184 Seiten mit 56 Abbildungen
in Ganzleinen gebunden Fr. 29.–, broschiert Fr. 24.50*

AUS DER EINLEITUNG

Für die mathematische Forschung ergab sich zunächst das von D. HILBERT gestellte Problem, die Endlichkeit der Anzahl der Bewegungsgruppen im Raume von v Dimensionen zu untersuchen. L. BIEBERBACH zeigte, daß es nur endlich viele Bewegungsgruppen mit endlichem Fundamentalbereich gibt, indem er nachwies, daß eine solche Gruppe stets v linear unabhängige Translationen enthält. Dadurch war er in der Lage, das Problem auf einen Satz von C. JORDAN über die Endlichkeit der Klassenanzahl ganzzahliger Substitutionsgruppen zurückzuführen. Hierdurch gelangen wir in das von MINKOWSKI erforschte Gebiet der Geometrie der Zahlen.

Die Entdeckung der regelmäßigen Körper im Raum von v Dimensionen durch L. SCHLÄFLI hat sodann der geometrischen Forschung in neuerer Zeit viel Anregung gegeben. So sind insbesondere durch H. S. M. COXETER deren Gruppen eingehend untersucht und die von den Spiegelungen an einem Fundamentalbereich erzeugten Gruppen aufgezählt worden.

Ferner hat die Topologie bei der Untersuchung von Raumformen und von kontinuierlichen Gruppen Beziehungen zur Kristallographie hergestellt.

Endlich behandelt G. WINTGEN die Bewegungsgruppen vom Standpunkt der Darstellungstheorie aus. Er setzt sich das Ziel, ihre beschränkten irreduziblen Darstellungen aufzustellen, indem er von einem Fundamentalbereich in einer reduzierten Zelle des reziproken Gitters ausgeht und durch Betrachtung von Punkten besonderer Lage alle Darstellungen der zugehörigen Gruppe erhält.

Betrachtet man diese mannigfachen Gebiete, die zur Lehre von den diskreten Bewegungsgruppen in Beziehung stehen, so liegt der Wunsch nahe, eine Darstellung dieser Theorie zu versuchen, welche diesen Forschungsrichtungen Rechnung trägt. Dies führte uns dazu, den Ausgangspunkt nicht wie bisher in der Theorie der geometrischen Kristallklassen zu nehmen, sondern in der arithmetischen Theorie der Gitter. Wie weit im übrigen unser Versuch seinem Ziel nahekommmt, müssen wir dem Urteil der Fachkollegen überlassen...

Damit unsere Darstellung auch von Studierenden ohne besondere mathematische Vorbildung gelesen werden kann, haben wir am Anfang die verwendeten Hilfsmittel zusammengestellt und geben am Schluß Hinweise auf geeignete Lehrbücher mit ausführlicheren Darstellungen. Unsere Ausführungen sind aber keineswegs in der Lage, das intensive Studium der bestehenden Lehrbücher der Kristallographie zu ersetzen. Insbesondere haben wir diejenigen Abschnitte kürzer gefaßt, die dort eingehend auseinandergesetzt sind. Als Leser möchten wir uns einen solchen wünschen, der bald mit dem einen, bald mit dem anderen Hilfsmittel sich seinem Ziele zu nähern versucht.

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL